

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift

⑯ DE 42 10 963 A 1

⑯ Int. Cl. 5:

G 01 N 35/02

G 01 N 21/31

G 05 D 3/12

// B65G 47/90

DE 42 10 963 A 1

BEST AVAILABLE COPY

⑯ Aktenzeichen: P 42 10 963.9

⑯ Anmeldetag: 2. 4. 92

⑯ Offenlegungstag: 7. 10. 93

⑯ Anmelder:

Baxter Deutschland GmbH, 85716 Unterschleißheim,
DE

⑯ Vertreter:

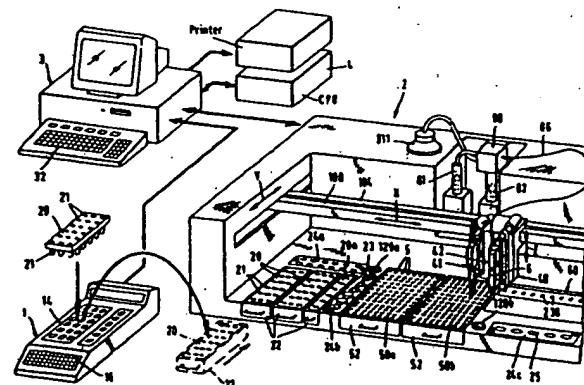
Pagenberg, J., Dr.jur.; Frohwitter, B., Dipl.-Ing.,
Rechtsanwälte; Geißler, B., Dipl.-Phys.Dr.jur., Pat-
u. Rechtsanw., 8000 München; Rost, J., Dipl.-Ing.,
81679 München; Bonnekamp, H.,
Dipl.-Ing.Dipl.-Wirtsch.-Ing.Dr.-Ing., 40474
Düsseldorf; Bardehle, H., Dipl.-Ing.; Dost, W.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Altenburg, U., Dipl.-Phys.,
Pat.-Anwälte, 81679 München

⑯ Erfinder:

Kolde, Hans-Jürgen, Dr., 8012 Ottobrunn, DE; Kiehl,
Michael, 1000 Berlin, DE; Koehne, Wolfgang, 1000
Berlin, DE; Ramirez, Isabel, 8000 München, DE

⑯ Automatische Vorrichtung zur photometrischen Analyse von flüssigen Proben

⑯ Die Vorrichtung (2) zur photometrischen Analyse von flüssigen Proben hat den Vorteil, daß eine Anzahl von Proben, die verschiedene Arbeitsschritte (verschiedene Inkubationszeiten und Meßzeiten) erfordern, bearbeitet werden können. Deshalb ist es mit dieser Vorrichtung möglich, mehr als zwanzig verschiedene Arten von Tests in einer relativ kurzen Zeit durchzuführen. Eine Vorrichtung zum Greifen von Gegenständen (41), und ein Verfahren zur Analyse von flüssigen Proben in Küvetten in einer Vorrichtung zur automatischen Analyse von flüssigen Proben ist angegeben. Meßverfahren an Proben, bei dem Probenmaterial aus einem Probenbehälter in eine Kuvette übertragen wird, das Probenmaterial einer Verarbeitung unterzogen wird, an dem verarbeiteten Probenmaterial zumindest eine Messung durchgeführt wird und eine entsprechende Meßgröße registriert wird, sind beschrieben.



DE 42 10 963 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine vielseitige Vorrichtung zur Bearbeitung von Proben mit verschiedenen Inkubationszeit-Erfordernissen, die fähig ist, eine Anzahl von Zwischen- und/oder End-(Start-)Reagenzien hinzuzufügen und photometrische und turbidimetrische Variablen zu jedem Zeitpunkt zu messen. Insbesondere betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur automatischen photometrischen Blutgerinnungs-Analyse.

Schon bekannte Vorrichtungen für die automatische klinische Laboranalyse verarbeiten eine Anzahl von Proben pro Stunde unter Verwendung von automatischer Probeneinfüllung, Verdünnung der Probe und automatischem Zusatz des Reagenzes. Die Proben werden in Küvetten eingefüllt, welche manuell (eine nach der anderen) oder durch einen Transportmechanismus weiter transportiert werden. Dieser Transportmechanismus kann z. B. ein Förderband sein, das die Küvetten in die Inkubations-Zonen und schließlich zu der bzw. den Photometerstation(en), wo die Messung der gewünschten Variablen stattfindet, bringt. Diese Vorrichtungen erfordern starre Zyklus-Zeiten für die Präinkubation, Inkubation und Meßzeit, um eine Synchronisation zwischen den verschiedenen mechanischen und elektronischen Teilen, die bei der Probenvorbereitung, beim Transport und der Messung auftauchen, zu sichern.

Als Stand der Technik sei "Paramax" (Baxter, Vorrichtung für die Analyse in klinischer Chemie) und "Electra1000c" (MLA, Vorrichtung zur Blutgerinnungsanalyse) sowie "ACL300" (Instrumentation Laboratory, Vorrichtung zur Blutgerinnungsanalyse) genannt. Diese Vorrichtungen sind zwar erfolgreich im Einsatz, jedoch besteht ein Bedürfnis, diese weiter zu verbessern, insbesondere was die Flexibilität anbelangt.

Die Vorrichtungen des Standes der Technik haben mehr oder weniger alle die folgenden Nachteile:

- a) Die Vorrichtungen können nur wenige verschiedene Typen von Tests gleichzeitig oder kurz hintereinander ausführen, wobei alle z. B. Gerinnungstests sind.
- b) Die Vorrichtungen haben nur eine begrenzte Anzahl von Reagenzienhaltern. Wenn ein Test B ausgeführt werden soll, müssen die Reagenzien von Test A in den Reagenzienhalterungen ersetzt werden.
- c) Die zwei Wellenlängen für Gerinnungs- (z. B. 548 nm) und chromogene (405 nm) Test sind nicht gleichzeitig verfügbar.
- d) Die Bearbeitung der Proben folgt starren Zyklus-Zeiten, die es nicht erlauben, flexibel Tests mit verschiedenen Zyklus-Kennzeichen dazwischen zu schieben.
- e) "STAT"-Proben (Notfall-Proben) mit verschiedenen Test-Erfordernissen sind schwierig in einem Routineablauf zu integrieren, wenn jederzeit ein unterschiedlicher Test gemacht werden soll, d. h. das Bedienungspersonal muß die Reagenzien wechseln und die Test-Variablen abändern.
- f) Wenn ein neuer Test auf dem Markt erscheint, ist es für den Benutzer äußerst selten, diesen direkt an die Vorrichtung adaptieren zu können. Die einzige Möglichkeit für den Benutzer besteht darin, eine Anfrage bei dem Produzenten des Tests zu machen. Dieses Verfahren benötigt gewöhnlich viel Zeit, bevor der Benutzer die Hardware und/oder die Software bekommt, um den Test durchzuführen.

Um die vorher benannten Nachteile zu überwinden, ist es eine Aufgabe dieser Erfindung, eine Vorrichtung bereitzustellen, die Flexibilität zeigt und dem Anwender erlaubt, im wesentlichen jede Art von photometrischen bzw. turbidimetrischen Tests, vorzugsweise jede Art Gerinnungs-Tests oder chromogene Tests, jederzeit durchzuführen. Eine weitere Aufgabe dieser Erfindung ist, jede Bestimmung bei Notfall-Nachfrage ohne zusätzliche Manipulation durch den Anwender ausführen zu können.

Gegenstand der Erfindung ist eine Vorrichtung zur photometrischen Analyse von flüssigen Proben gemäß Anspruch 1. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Greifeinrichtung, wie sie in den Ansprüchen definiert ist. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Analyseverfahren wie es in den entsprechenden Ansprüchen definiert ist. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Durchführung von Meßverfahren an Proben wie es in den entsprechenden Ansprüchen definiert ist.

Die erfundungsgemäße Vorrichtung ist jederzeit fähig, eine Anzahl von Proben, die verschiedene Arbeitsschritte (verschiedene Inkubationszeiten und Meßzeiten) erfordern, zu bearbeiten. Deshalb ist es mit dieser Vorrichtung z. B. möglich, mehr als zwanzig verschiedene Arten von Tests in einer relativ kurzen Zeit durchzuführen. Zum Beispiel können in einer Meßstation jegliche Gerinnungstests (z. B. Quick-Test, aPTT-Test usw.) oder jegliche chromogene Tests ausgeführt werden, weil die zwei für diesen Typ von Tests verwendeten Wellenlängen auf einmal in einem bevorzugten Zweikanal-Photometer verfügbar sind. Eine bevorzugte Version der Vorrichtung hat mindestens fünf Photometer-Kanäle, bevorzugt mindestens zehn Photometer-Kanäle. Weil jede Probe eine individuelle Identität in der Arbeitskette hat, kann eine Kuvette, die vier Minuten Inkubationszeit benötigt, benachbart zu einer Kuvette sein, die nur eine Minute Inkubationszeit benötigt, ohne das gesamte Probenbearbeitungs-Verfahren zu bremsen. Zum Beispiel kann man sich einfach vorstellen, daß in der Meßstation Proben zur Durchführung eines Quick-Tests vermessen werden, während sich in der Zwischenzeit Proben, die einem aPTT-Test unterworfen werden sollen, in einer Küvettenvorlage bzw. Inkubationsvorlage befinden und darauf warten, in die Meßstation zur Messung überführt zu werden. Weil die Vorrichtung unter Computer-Kontrolle arbeitet (Personal Computer), ist es ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung eine Anwender-freundliche PC-Umgebung zu schaffen, die es erlaubt, Vorrichtung und Verfahren an neue (zukünftige) Tests schnell und einfach anzupassen.

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Durchführung von Meßverfahren an Proben. Dieses Verfahren ist in den Ansprüchen näher definiert. Dabei werden vorzugsweise mit einer Vielzahl von Proben eine Mehrzahl von Meßverfahren durchgeführt. Es können also jeder Probe ein oder mehrere Meßverfahren zur Durchführung zugeordnet werden. Die Abarbeitung erfolgt dabei zu Beginn aufgrund einer Verfahrensprioritätsliste. Während der Durchführung der einzelnen Stufen erfolgt die Auswahl der Küvetten und die jeweilige Bearbeitung aufgrund einer Statusprioritätsliste unabhängig von der Verfahrenspriorität.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die Probenvorlage in mindestens zwei Probenvorlage-Einschübe unterteilt, wobei einer der Probenvorlage-Einschübe als ein Notfall-Einschub dient. Dabei

wird in dem vom Rechner automatisch gesteuerten Verfahren immer dann, wenn die Übertragung von Probenmaterial in eine Küvette ermöglicht werden soll, zunächst automatisch festgestellt, ob eine oder mehrere Proben in dem Notfall-Einschub vorhanden sind, und, falls dies der Fall ist, diese Proben mit Priorität, d. h. vor den Proben aus den anderen Probevorlage-Einschüben in die Küvetten eingebracht werden. Dabei haben die Proben aus dem Notfall-Einschub auch dann Priorität gegenüber den anderen, wenn sie Verfahren niedrigerer Verfahrenspriorität als die der anderen Proben (Routine-Proben) betreffen.

Das beschriebene Verfahren hat den Vorteil, daß mit relativ einfachen Mitteln eine sehr hohe Flexibilität erreicht wird und ein und dasselbe Gerät einfach dadurch für neue Meßverfahren einsetzbar wird, daß der Gerätebetreiber wenige Vorgaben in der das Gerät steuernden Software ändert. Mit der bevorzugten Batch-Funktion, bei der jedem der Verfahren eine optimale Batch-Größe eingesetzt werden, die gegenwärtig in den meisten Fällen 3, 4 oder 5 beträgt. Es kann bei großer Effizienz und Geschwindigkeit der Verlust von Probenmaterial in Küvetten (etwa weil eine Inkubationszeit überschritten wird, ohne daß ein Meßplatz frei wird) vermieden werden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens wird in dem das Verfahren steuernden Rechner Information zu jeder Küvette einer Küvettenhalterung, die vorzugsweise eine rechteckig angeordnete thermostasierte Gitterstruktur zur Halterung der Küvetten hat und vorzugsweise in einem thermostatisierten ARRAY (Inkubationsrackarray) gespeichert. In diesem Inkubationsrackarray wird außerdem die Position der betreffenden Küvette in dem Probenbearbeitungs-Steuerspeicher (IDA) gespeichert. Der Zustand der Küvette kann dabei vorzugsweise eine von vier Möglichkeiten annehmen, nämlich "Leer", "In Bearbeitung", "Müll", "ERROR". Aufgrund dieser Information kann der Rechner automatisch feststellen, ob in der Küvettenhalterung leere Küvetten für weiteres Probenmaterial zur Verfügung stehen oder nicht. Entsprechend der gewonnenen Information kann das Verfahren dann auf einem anderen Küvettenhalter mit leeren Küvetten übergehen und der erste Küvettenhalter kann entsorgt und durch einen neuen Küvettenhalter mit lauter leeren Küvetten ersetzt werden.

Es zeigen:

Fig. 1 eine perspektivische Gesamtdarstellung, teilweise schematisch,

Fig. 2 eine schematische Ansicht, zeigend den Antrieb des Arbeitskopfes 40,

Fig. 3 eine Vorderansicht, schematisch zeigend den Antrieb der Greifeinrichtung 41 und der Pipettiereinrichtung 42,

Fig. 4 die Kanüle mit Heizeinrichtung,

Fig. 5a in Perspektive, Greif- und Pipettiereinrichtung auf dem Arbeitskopf,

Fig. 5b bis 5e vier Arbeitsschritte, nämlich:

5b die Greifeinrichtung hat die Küvette ergriffen,

5c die Greifeinrichtung entnimmt die Küvette aus der Vorlage,

5d Zurücksetzen der Küvette in die Vorlage,

5e Lösen der Greifeinrichtung von der Küvette,

Fig. 6 Temperiereinrichtung der Küvettenvorlage,

Fig. 7 beheizbarer Reagenzvorlagenblock in perspektivischer Darstellung,

Fig. 8 die optische Meßeinrichtung im Horizontal-längsschnitt,

Fig. 9a und 9b Beispiel für ein Fließschema.

Die Vorrichtung (Fig. 1) umfaßt eine Identifizierungs-einrichtung 1, die erlaubt: a) Patienten-Identifikation, b) Lokalisation der Probe in einer Probenvorlage und c) 5 Auswählen der auszuführenden Test-Verfahren. Mittels eines Strich-Code-Abtasters ("Bar-Code-Scanner") wird die "strichcodierte" Patientennummer gelesen. Das Proben-Identifikations-Verfahren kann auch mit einem Computer-Keyboard 32 allein ausgeführt werden. Die 10 Position der Probe in der Probenvorlage wird durch Stellen der Vorlage auf eine Plattform 14 der vorher erwähnten Einrichtung identifiziert, wobei "Druckknöpfe" einen Kontakt schließen, wenn ein Probenbehälter niedergedrückt wird. Das bzw. die gewünschte(n) Test- 15 Verfahren wird bzw. werden dann unter Verwendung der vorher erwähnten Einrichtungs-Keyboards 16 oder durch Einladen einer Patienten-Liste durch einen Host-Computer 4, der mit dem System in Kombination mit einer üblichen bidirektionalen Schnittstelle und der 20 Software verbunden ist, eingegeben.

Sobald der (Patienten)-Probenbehälter identifiziert ist, wird die Probenvorlage 20 in einer Probenschublade 22 in der automatischen Analysevorrichtung 2 gebracht. Die Vorrichtung ist mit verschiedenen Reagenzenvorlagen 24a/b/c mit genügend Platz für Reagenzien für 25 eine Vielzahl von verschiedenen Tests ausgestattet. Sobald der Anwender geprüft hat, daß alle Reagenzien sich an ihrem reservierten Platz befinden und, daß genug Flüssigkeit zum Waschen einer Pipette vorhanden ist, wird die Vorrichtung unter PC-Kontrolle 3 betrieben. Ein spezielles Kennzeichen dieser Vorrichtung ist, daß sie, gemäß den Erfordernissen des Anwenders, an 30 verschiedenen Reagenzien-Positionen das gleiche Reagenz tragen kann. Dies beugt dem Zwang vor, einen Lauf zu stoppen, um eine leere Reagenzienflasche zu ersetzen.

Das Haupt-Stellglied der automatischen Analyse-Vorrichtung ist ein x-y-z getriebener Manipulator bzw. Arm 40, der aus einer Greifeinrichtung 41 und einer Pipettiereinrichtung 42 besteht. Zu Beginn des Laufs fährt der Manipulator zur Wasch-Station 120a oder 45 120b, wo das Innere und Äußere der Pipette 6 vor Eintritt in eine neue Probe oder ein neues Reagenz gewaschen wird. Dann geht der Manipulator zu der vom Anwender ausgewählten Probenvorlage, wo die Pipette 6 die erste Probe in einer Menge hochzieht, die in einer Arbeitsliste festgelegt ist. Dann wandert der Manipulator zu der Küvettenvorlage 50a oder 50b, wo die Probe in eine Küvette 5 hineingegeben wird.

Die exakte Menge von Flüssigkeit, vorzugsweise Plasma oder Reagenz, die durch die Pipette angesaugt oder wieder freigelassen wird, wird durch eine Ventil-Dilutor-Pumpeneinheit 80, 81, 82 reguliert. Unter Verwendung dieser Einheit kann auch die für das Waschen 55 der Pipette verwendete Menge Wasser reguliert werden. Das Wasser zum Waschen der Pipette wird über einen flexiblen Plastikschlauch 86, der oben mit der Pipette verbunden ist, in die Pipette gebracht. Sobald alle Proben, die auf einmal bearbeitet werden sollen, in die Küvetten verteilt worden sind, beginnt der Manipulator "Zwischenreagenzien", falls diese nötig sind, zu pipettieren. Während die notwendige Inkubationszeit für jede Probe abläuft (falls dies der Fall ist) kann der Manipulator andere Proben bearbeiten, die denselben Test benötigen. Darüber hinaus ist die Vorrichtung zu diesem Moment aber auch fähig, jeden anderen Typ von Test ohne zusätzliche Veränderungen auszuführen.

Wenn die Inkubationszeit für eine Probe abgelaufen

ist, bewegt sich der Manipulator 40 zu der Küvettenvorlage und die Greifeinrichtung 41 ergreift die die Probe enthaltende Küvette 5 und überführt sie auf eine freie Position in der Meßstation 60. Dann bewegt sich der Manipulator 40 zur Startreagenzien-Position in der Reagenzienvorlage 24c und saugt mittels der Pipette 6 das Startreagenz an, welches dann in die Küvette gegeben wird. Nachdem die Messung (Verklumpungszeit, Absorptionsänderung pro Minute usw.) in dem Photometer ausgeführt worden ist, wird die Küvette 5 von der Greifeinrichtung 41 ergriffen und vorzugsweise auf ihre alte Position in der Küvettenvorlage zurückgebracht. Die Position der verwendeten Küvette wird in der Arbeitsliste für die weitere Verwendung gesperrt.

Die Vorrichtung 2 hat mindestens zwei Küvettenvorlagen-Einheiten 50a, 50b. Sobald eine Küvettenvorlage mit verwendeten Küvetten 5 voll ist, verwendet der Manipulator 40 automatisch die Küvetten der nächstmöglichen Küvettenvorlage. Das verwendete Küvettentablett 51 kann weggeworfen werden, während die automatische Analyse-Vorrichtung 2 den Meßbetrieb fortführt, weil das Küvettentablett 51 auf eine Schublade 52 montiert ist, die zu jedem Moment der Probenbearbeitung herausgenommen werden kann, ohne die Vorrichtung zu stoppen. Dies erlaubt einen sofortigen Austausch gegen ein neues Küvettentablett 51, das vorzugsweise vorgewärmt sein sollte. So sind zu dem Zeitpunkt, an dem die Küvetten 5 mit Flüssigkeit gefüllt werden, diese schon auf die gewünschte Inkubationstemperatur gebracht worden.

Um Verunreinigungen zu vermeiden, wird die Pipette 6 in der Waschstation 120a oder 120b gewaschen. Der Zyklus Küvetten in die Küvettenvorlage zu stellen, Proben und Reagenzien hineinzufüllen, die Küvetten zur Meßstation befördern usw., setzt sich bis zu dem Moment fort, wo alle Proben in der Arbeitsliste bearbeitet worden sind.

Der angetriebene Manipulator 40 läuft an einer Führungsschiene (Fig. 1 und Fig. 2, 100), der eine Rechts-/Links-Bewegung des Manipulators (X-Achse) erlaubt. Diese X-Führungsschiene ist auf eine zweite Führungsschiene montiert, welche die Y-Bewegung des Manipulators und die Vorwärts- und Rückwärts-Bewegung ermöglicht (Fig. 2, 102). Beide Führungsschienen werden durch ein System von Antriebsriemen, Antriebsgetrieben, Kugellagern und Umlenkrollen 104, 106, 108, 110 kontrolliert und durch zwei Motoren unabhängig voneinander angetrieben 112a, 112b. Die Verschiebung des Antriebsriemens 104 wird mittels eines Drehimpulsgetriebes 112c, 112d gesteuert.

Lichtsensoren 111 bestimmen die Position des Manipulators in der Vorrichtung.

Für jeden Treiber 114a, 114b, der die X- und Y-Motoren kontrolliert, stellen X- und Y-Schnittstellen 116a, 116b Information zwischen einem Mikroprozessor 118, der die Manipulator-Position regelt und dem X- bzw. Y-Motor vor und zurück. Fig. 3 zeigt im Detail eine Querschnittsansicht der Pipetteneinrichtung 42 und der Greifeinrichtung 41 und welcher Part durch einen Mikroprozessor 119 geregelt wird. Der Mikroprozessor 119 kontrolliert die Bewegung der Greifeinrichtung hoch und runter, öffnet und schließt die Greifzange und regelt die Pipetten-Position, einen Level-Sensor 132 und ein Heizelement 134 der Pipette 6. Der Mikroprozessor 119 kommuniziert mit dem PC über den Mikroprozessor 118.

Die Hoch- und Runter-Bewegung (Z) der Greifeinrichtung 41 wird durch einen Greiferschrittmotor 41a

ausgeführt, der eine Kurbel 121, welche über ein Pleuel 124 mit der Greifeinrichtung 41 verbunden ist, antreibt. Oben an der Greifeinrichtung 41 gibt ein Lichtsensor 122a deren Z-Position an den Mikroprozessor 119 weiter.

In ähnlicher Weise wird die Z-Position der Pipette 6 über einen Schrittmotor 42a und einen Lichtsensor 122b geregelt. Der Schrittmotor 42a treibt einen Riementrieb 140 an, welcher sich an der Stützbasis 142 der Pipette 6 befindet. Wenn sich der Level der in den Reagenzienflaschen und Probenbehältern enthaltenden Flüssigkeit ändert, detektiert ein Level-Sensor 132 die Oberfläche der Flüssigkeit und gibt die Information an den Mikroprozessor 119 weiter, der die Z-Bewegung der Pipette 6 regelt. Der Level-Sensor 132 spricht auf eine Änderung der Kapazität, wenn die Pipette der Oberfläche einer Flüssigkeit berührt, an. Während dem Ansaugen von Flüssigkeit bewegt sich die Pipette 42 herunter und hält bei einem bestimmten Abstand unterhalb des Meniskus an. Dieser Abstand wird durch den Durchmesser der Reagenzienflaschen bzw. Probenröhrchen und durch die zu pipettierende Menge von Flüssigkeit, wie sie in der Arbeitsliste näher angegeben ist, bestimmt. Es ist vorzugsweise, daß die Spitze der Pipette 6 nicht zu tief in die Flüssigkeit eintaucht; andererseits ist es aber auch zweckmäßig, daß die Pipette 6 tief genug eintaucht, um die gewünschte Menge von Flüssigkeit ohne Luftblasen anzusaugen. Soll 1 ml Flüssigkeit aus einem Probenröhrchen (kleiner Durchmesser) oder aus einer Reagenzienflasche (großer Durchmesser) angesaugt werden, detektiert der Level-Sensor 132 die Flüssigkeitsoberfläche. Im Fall des Probenröhrchens senkt sich die Pipette 6 tiefer, als im Fall der Reagenzienflasche.

Fig. 3 zeigt auch, daß der Mikroprozessor 119 das Signal zur Bedienung eines Magneten 123 überträgt, der das Öffnen der Greifeinrichtung 41 regelt, in dem Moment, wo eine Küvette 5 abgesetzt werden soll. Die Funktionsweise der Greifeinrichtung 41 wird näher in den Fig. 5a bis 5e beschrieben.

Fig. 3 zeigt auch den inneren Aufbau der Pipette 6, d. h. die Heizvorrichtung. Die Pipette 6 wird auf Temperaturen von 20–50°C, vorzugsweise auf 30–40°C, insbesondere auf 37°C über ein Heizelement 134 aufgeheizt. Die aktuelle Temperatur innerhalb der Pipette wird über ein thermosensitives Element 136 bestimmt, welches mit einem Temperatur-Regulator 138 verbunden ist. Fig. 4 zeigt eine Querschnittsansicht der Pipette. Die Pipette 6 besteht aus einer langen rostfreien Stahlröhre 43, die mit einem Material bedeckt ist, das als Heizelement wirkt. Der obere Teil der rostfreien Stahlröhre 43 ist mit einem Plastikschlauch 86 verbunden, der wiederum mit einem Ende des Ventils 80 des Dilutors 81 verbunden ist.

Fig. 5a ist eine detaillierte Darstellung der Greifeinrichtung 41 und Pipetteneinrichtung 42 auf dem Manipulator 40. Über eine komplett Drehung einer Kurbel 121 wird ein Zyklus vom Ergreifen bis zum Absetzen einer Küvette ausgeführt (Fig. 5b–5e). Eine Pleuelstange 124, die mit der Kurbel 121 verbunden ist, überträgt die Bewegung an die Greifeinrichtung 41, welche vertikal entlang zweier Gleitstäbe 125 gleitet. Beim Ergreifen einer Küvette 5 bewegt sich die Greifeinrichtung 41 herunter und wenn die Greifzange 130 in Kontakt mit "Seiten-Vorsprüngen" 5a der Küvette 5 kommt, öffnet sich die Greifzange entgegen der Kraft einer Feder 128. Am unteren Totpunkt der Greifeinrichtung 41 kann die Feder 128 die Greifzange 130 schließen, wobei Hakenvorsprünge 130a der Greifzange die Seitenvorsprünge

5a der Küvette 5 untergreifen. Ein mittels Feder 131a in Richtung Küvette 5 belastetes Druckstück 131 sichert die ergriffene Küvette in der Greifzange 130.

Der Absetz-Zyklus erfordert einen zusätzlichen Mechanismus. Fig. 5b-5e zeigt in Abfolge, wie dieser Zyklus ausgeführt wird. Der erste Schritt (Fig. 5c) ist der Transfer (X-Y, 40) der Küvette 5 in der gewünschten Position (mögliche Position in der Küvettenvorlage oder in der Meßstation). Wenn die Greifeinrichtung 42 exakt an der gewünschten Position ist, besteht der zweite Schritt darin, die Küvette herunterzulassen (Z) (die Greifeinrichtung 42 gleitet entlang zweier Gleitstäbe 125). Währenddessen wird der Magnet 123 aktiviert und ein transversaler Hubstab 123a kommt in die Bewegungsbahn eines Kopfes 126a des Stößels 126. Der dritte Schritt (Fig. 5d) findet statt, wenn der transversale Stab 123a auf den Kopf 126a des Stößels 126 berührt. Sowie die Greifeinrichtung 42 weiter nach unten gleitet, wird der Stöbel daran gehindert, aufgrund der Anwesenheit des transversalen Stabes 123a weiter mit der Greifeinrichtung nach unten zu fahren. Der runde Teil des Stößels 126 drückt die Innenseiten 130b der Greifzange 130 auseinander, öffnet diese und entläßt in diesem Moment die Küvette 5 (Fig. 5e). Sobald die Küvette 5 abgesetzt worden ist, drückt die Feder 131a das Druckstück 131 in seine Ruheposition zurück. Wenn sich die nun offene Greifeinrichtung 42 nach oben bewegt, kommt ein "Schließer" 129 mit dem oberen Teil des Kopfes 126a des Stößels 126 in Kontakt, bringt ihn in seine Anfangsposition zwischen den abgerundeten Wänden 130b der Greifzange 130 zurück (siehe Position des Stößels in Fig. 5c Schritt 1), wobei die Feder 128 die Greifzange 130 schließt.

Die Vorrichtung umfaßt verschiedene Probenvorlagen (Fig. 1, 20). Die meisten sind identisch zueinander mit Platz für verschiedene Probengefäße bzw. Probentröpfchen 21. Eine Probenvorlage 20a hat beispielsweise eine geringere Anzahl von Probentröpfchen 21 und kann in Notfallsituationen (STAT-Vorlage) verwendet werden. Falls eine Vorlage nicht die laufende Arbeitsvorlage ist, kann diese Vorlage aus dem Test-Automat jederzeit herausgenommen werden, weil die Vorlagen in einer Schublade 22 angeordnet sind. Wie vorher erwähnt, ist der Vorteil der Verwendung von mehreren Proben- und Küvettenvorlagen die, daß neue Proben und Küvetten jederzeit in das System eingeführt werden können, ohne den Prozeßablauf zu unterbrechen. Die Probenvorlagen können auf 5-20°C, vorzugsweise auf 10-15°C abgekühlt werden. Die Temperatur der Vorlagen wird unter Verwendung eines geschlossenen zirkulierenden Systems (nicht gezeigt) eingestellt, welches eine Flüssigkeit, vorzugsweise kaltes Wasser, in Metallteilen unterhalb der Vorlage (nicht gezeigt) zirkuliert und welches die Probenvorlagen auf die gewünschte Temperatur abkühlt. Die Thermostatisierung kann auch über elektrische Elemente, vorzugsweise Pelterelementen, geschehen.

Zwei Küvettenvorlagen (Fig. 1, 50a und 50b) beinhalten jeweils verschiedene Küvetten 5. Die Küvetten 5 sind in einem Polystyrol-Tablett (Fig. 6, 51) aufgereiht, welches der Anwender in die Küvettenschublade 52 stellt. Das Küvettentablett 51 ist an die Küvettenschublade 52 angepaßt, so daß sich das Tablett nicht bewegt, wenn die Greifeinrichtung eine Küvette ergreift. Zusätzlich zeigen die Küvettenvorlagen eine Serie von "Schienen" 54, welche das Tablett unterstützen. Die Zwischenräume zwischen zweier benachbarter Schienen 54 sind so geformt, daß die Küvetten eine möglichst große

Kontaktfläche mit dem beheizbaren Teil der Schublade 52 die auf 25-45°C, vorzugsweise 30-40°C, weiter bevorzugt auf 37°C unter Verwendung eines geschlossenen Wassersystems 56 aufgeheizt ist, haben. Die Temperaturreinstellung ist vorzugsweise, um die Probe in den Küvetten bzw. die noch ungefüllten Küvetten zu inkubieren. Wenn alle Küvetten in dem Polystyrol-Tablett verwendet worden sind, wird das Tablett mit den Küvetten per Hand aus der Vorrichtung genommen und weggeworfen.

Weil die verschiedenen Test-Vorfahren verschiedene Reagenzien erfordern, enthält die Vorrichtung verschiedene Reagenzienvorlagen (Fig. 7, 24) mit konischen Reagenzienhaltern 25. Die Vorlage gegenüber dem Photometer (Fig. 1, 24c) enthält vorzugsweise Startreagenzien. Vorlage 24b ist ausgerichtet, vorzugsweise Zwischenreagenzien aufzunehmen und liegt zwischen den Proben- und Küvettenvorlagen. Vorlage 24a befindet sich hinter den Probenvorlagen und enthält vorzugsweise "Mangel"- und Kontrollplasmen und vorzugsweise Reagenzien für chromogene Tests. Zusätzlich können dort Reagenzien für vorzugsweise turbidimetrische immunologische Tests aufbewahrt werden. Das Design der Vorrichtung erlaubt auch andere photometrische oder turbidimetrische Tests aus anderen Bereichen des klinischen Laborbetriebs, z. B. klinische Chemie, auszuführen.

Die Durchmesser der Reagenzienhalter sind so gewählt, daß das Labor-Personal die Original-Reagenzienflasche 23 direkt in den Halter (siehe Fig. 7) stellen kann. Konzentrische Ringe 26 werden dazu verwendet, andere Flaschen mit anderen Durchmessern an die Vorrichtung anzupassen. Damit sich die Reagenzien nicht aufwärmen, werden die Reagenzienvorlagen auf 5-20°C, vorzugsweise auf 10-15°C, unter vorzugsweiser Verwendung des oben erwähnten geschlossenen Wassersystems 5b abgekühlt. Auch hier können vorzugsweise Pelterelemente zur Thermostatisierung eingesetzt werden. Am Ende des Tages (oder eines Probenlaufes) gibt es noch Reste in den Reagenzienflaschen, so daß es sinnvoll ist, daß die Reagenzienvorlage aus der Vorrichtung unter Bewegung der Schrauben 27a und 27b herausgenommen werden kann und in einem Kühlschrank für eine zukünftige Verwendung aufbewahrt werden kann.

Das Bedienungspersonal braucht keine Pumpen anzuschließen oder abzuklemmen oder Reagenzienreservoirs zu waschen, was natürlich Arbeitskosten und Zeit spart.

Die Meßstation umfaßt ein Photometer mit verschiedenen unabhängigen optischen Kanälen. Jeder optische Kanal ist in der gleichen Weise mit keinen allgemeinen Teilen oder Komponenten zwischen den Kanälen konstruiert. Dieses Design erlaubt im Fall von Funktionsausfall von einem der Kanäle, daß die Probenbearbeitung ohne Unterbrechung weitergeht. Fig. 8 zeigt im Detail einen der optischen Kanäle.

Der von der Lichtquelle (Halogenlampe, 220) emittierte Lichtstrahl wird mittels einer Sammellinse 222 gesammelt und auf einen Eintrittschlitz 224 in Richtung eines Zwischenschlitzes 226 geleitet. Der Lichtstrahl tritt dann durch eine Eingangslinse 228 und wird in die Probe im Küvettenschacht 230 mittels eines Ausgangsschlitzes 232 fokussiert. Der den Küvettenschacht verlassende Lichtstrahl wird in zwei Strahlen (50% des gesamten transmittierten Lichts) aufgespalten unter Verwendung eines Strahlenteilers 233 aufgespalten. Der Strahlenteiler kann aus irgendeinem üblichen Material, z. B. Faseroptik, hergestellt sein.

Jeder sekundäre Lichtstrahl wird auf eine Filter-Einheit geleitet, die einen unteren 234 und einen oberen Filter 236 hat. Der untere Filter hat einen Transmissions-Peak einer speziellen Wellenlänge und der obere Filter einen bei einer von der unteren verschiedenen Wellenlänge. Auf diese Weise ist es möglich, bichromatische Messungen von Proben bei zwei verschiedenen Wellenlängen gleichzeitig vorzunehmen.

Jeder gefilterte Lichtstrahl wird dann mit einer Sammellinse 238a, 238b fokussiert. Schließlich wird der fokussierte Lichtstrahl unter Verwendung von gewöhnlichen Fotodetektionsmitteln (Fotozelle, 240a bzw. 240b) gemessen und das resultierende Signal wird mit einem geeigneten Verstärker 242a, 242b verstärkt.

Der Vorteil des oben erwähnte Designs ist, daß es möglich ist, zwei verschiedene Arten von Messungen, z. B. in zwei Kanälen (z. B. turbidimetrische und chromogene Messung) durchzuführen, weil die Kanäle vorzugsweise keinen separaten Filter benötigen, wie andere Geräte des Standes der Technik. Es besteht keine Notwendigkeit, einen Teil der Kanäle für einen Typ der Messung und den Rest für einen anderen Typ zu reservieren. Mit diesem Merkmal ist es möglich, völlig zufällige Zugangsmöglichkeiten zu erreichen, weil zwei Wellenlängen gleichzeitig vorhanden sind. Anstelle der Nutzung eines Zwei-Wellenlängen-Photometers ist es auch möglich ein "Diode Array Photometer" zu verwenden, das auch die Möglichkeit der Messung bei mehreren Wellenlängen gleichzeitig bietet.

Der Küvettenschacht (Fig. 8, 230) ist in einen Metallblock eingelassen, der auf eine gewünschte Temperatur über ein geschlossenes System 56 von zirkulierendem Wasser temperiert werden kann. Ein thermosensitives Element 250 detektiert jede Veränderung der gewünschten Temperatur und ein thermaler Widerstand 252 bringt die Temperatur auf die durchschnittliche gewünschte Temperatur.

Um die Küvette 5 im Küvettenschacht 230 des Photometers zu halten, wurde ein spezieller Mechanismus erdacht. Dieser Mechanismus besteht aus einer Andruckrolle 254, die mit einer Andruckfeder 256 verbunden ist.

Weil alle Schritte bei der Probenbearbeitung die Verwendung des Manipulators erfordern (z. B. Pipettieren von Probe und Reagenzien, Transport der Küvetten) ist es bevorzugt, den Arbeitsfluß zu rationalisieren, mit dem Zweck, eine maximale Anzahl von Proben pro Stunde durch Minimierung der Zeit, wo der Manipulator nichts zu tun hat, zu bearbeiten.

Andererseits ist die Vorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung fähig, jederzeit jeden Typen von Test-Verfahren auszuführen und da diese verschiedenen Test-Typen unterschiedliche Erfordernisse bezüglich Inkubationszeit, Verdünnungsschritte usw. haben, kann ein Software-Programm eingesetzt werden, das den Zustand jeder Probe kontrolliert und in einem kurzen Zeitraum bis maximal 5 msec, vorzugsweise jede 2. msec, aufzuzeichnen. Der Vorteil eines solchen Software-Programms besteht darin, solche Proben zu überwachen, deren Inkubations-Zeit nahe am Überschreiten ist. In diesem Fall ist es angebracht, zuerst solche Proben abzuarbeiten, die in einem kritischen Zustand sind (Überschreiten der Inkubationszeit). Erst dann sollen weniger dringende Schritte in der Arbeitskette, wie Verdünnung einer Probe, ausgeführt werden, was im Prinzip ein von der Zeit unabhängiger Schritt ist.

Ein anderer Zweck einer solchen Software-Kontrolle ist die Bereitstellung eines schnellen Übergangs zwischen Routine- und Notfall-Proben. Zu dem Zeitpunkt,

wo Notfall-Proben (STAT-Proben) abgearbeitet werden sollen, ist es zweckmäßig:

- 5 a) die Bearbeitung von neuen Proben aus der "Routine-Linie" stoppen zu können
- b) die Bearbeitung von schon inkubierenden Proben aus der "Routine-Linie" fortsetzen zu können, während die Notfall-Proben bearbeitet werden. Eine vorzeitige Unterbrechung des "Routine-Arbeitsflusses" kann zu einem Verlust von Probe und Reagenzien führen, der sich bei optimaler Arbeitsplanung verhindern läßt.

Zusätzlich sollte die Software darüber wachen, daß die Probenbearbeitung der unterbrochenen "Routine-Linie" exakt an dem Punkt wieder beginnt, wo sie unterbrochen worden ist. Das kann getan werden, nachdem alle STAT-Proben einen bestimmten Stand der Probenbearbeitung erreicht haben und jetzt genügend Zeit besteht, neue Proben zu beginnen. Dies verhindert jeglichen Zeitverlust zwischen der "Routine-" und STAT-Arbeit.

Zu Beginn eines normalen Laufs wird eine Warteliste, die Zustandswerte enthält, aufgestellt. Diese Warteliste wird vorzugsweise in einem Probenbearbeitungsspeicher (IDA) abgelegt.

Eine einfache Matrix wird zur Aufstellung der Warteliste verwendet.

Ein Schritt zur Optimierung des Arbeitsflusses ist, daß in einem Durchlauf so viele Proben wie möglich gesammelt werden, die denselben Testtyp (Verfahrenstyp) benötigen. Jedoch werden nicht alle Proben, die denselben Testtyp benötigen, gleichzeitig bearbeitet, sondern je nach Batchgröße werden eine Anzahl von zu bearbeitenden Proben zu Batches zusammengefaßt. Die Batchgröße ist in einer in den Computer eingegebenen Arbeitsliste (Methodenliste) verzeichnet, die u. a. die zu pipettierenden Flüssigkeitsmenge, die Inkubationszeit, usw., für jeden Testtyp enthält. Das Software-Programm ermöglicht, daß Batches mit gleichem Testtyp hintereinander ablaufen, z. B. wenn 25 Proben Test "A", und 10 Proben Test "B" benötigen und die Batchgröße für beide Tests "5" ist, laufen 5 Batches von Test "A" (soll im Beispiel höhere Verfahrenspriorität als Test "B" haben) hintereinander ab, dann 2 Batches von Test "B". Der Vorteil davon ist, Pipettierzeit zu sparen: Zum Beispiel ist es effizienter, daß die Pipette einmal eine große Menge Reagenz aufnimmt und dann in verschiedenen Aliquots abgibt, als für jede Probe z. B. das Reagenz abzumessen und einzeln in die Küvette zu z. B. dem Plasma zu geben.

Fig. 9a und 9b zeigen ein beispielhaftes Fließdiagramm, das zusammenfaßt, wie Zustandswerte erzeugt werden und wie sie anwachsen.

Über das Software-Programm läuft auch die Reservierung einer Küvette in der Küvettenvorlage. Sollte der Test-Typ Verdünnungsschritte der Probe erfordern, dann sind mindestens zwei Küvetten zum Ausführen dieses Schrittes in der Küvettenvorlage reserviert. Das Software-Programm prüft anhand der Daten aus der Arbeitsliste nach, ob ein bestimmter Schritt notwendig ist, z. B. das Verdünnen einer Probe. Falls ein Schritt in einem Test nicht notwendig ist, springt der Zustandswert zum nächsten methodenabhängigen Zustand. Falls ein Fehler während der Probenbearbeitung passiert, z. B. die Inkubationszeit ist abgelaufen und Startreagenz wurde nicht sofort danach hinzugefügt, so springt der Zustandswert für diesen Ansatz automatisch zur Zu-

stands-Zahl 70 (Fig. 9b), d. h. daß dieser Ansatz von Beginn an wiederholt wird.

Ein allgemeiner Schritt für alle Tests ist der Zusatz des Startreagens (letztes Reagenz). Zwischen Zustand 20 und 40 gibt es verschiedene kritische Zustände (nicht in dem Fließdiagramm enthalten), die im Auge behalten werden sollten, z. B. inwieweit die Inkubationszeit abgelaufen sein muß, bevor das letzte Reagenz hinzugefügt werden soll. Diese Kontrolle erfolgt, weil die Küvette in der Meßstation sein soll, bevor die Inkubationszeit abgelaufen ist. Wenn Zustand 40 erreicht ist (Fig. 9b) wird die Küvette in die Meßstation gebracht und der Rest der Inkubationszeit läuft dort ab. Sobald Zustand 51 erreicht ist, wird das Startreagenz ohne Verzögerung hinzugefügt.

Ein anderer Aspekt der Probenbearbeitung, der eintreten kann, ist, daß zu einem bestimmten Moment mehr Tests zur Bearbeitung anstehen, als Platz in der Meßstation frei ist. Deshalb ist das Entfernen der Küvette aus der Meßstation, sobald die Messung einer Probe ausgeführt ist (Zustand 61), ein überwachungsintensiver Schritt. Zustand 61 steht daher in der folgenden Prioritätsliste ganz oben. In dieser Weise wird gesichert, daß sobald eine Probe zur Vermessung ansteht, ein Platz in der Meßstation für sie frei ist. Sobald die vermessene Probe aus der Meßstation entfernt ist, wird die Küvette vorzugsweise in ihre Anfangsposition in der Küvettenvorlage zurückgebracht. Diese Position wird dann als "Müll" deklariert, so daß diese verwendete Küvette übersprungen wird, wenn eine Küvette in der Küvettenvorlage (Zustand 1) reserviert werden soll. Existiert zu diesem Zeitpunkt ein abgebrochener Test (hat Zustandswert 70), so hat dieser eine höhere Priorität als die Aufnahme eines neuen Tests in die Warteliste.

Es ist keine ungewöhnliche Situation, daß mehrere Proben parallel bearbeitet werden müssen. Zum Beispiel kann die Situation entstehen, daß gleichzeitig eine Probe den Zusatz von Startreagenz benötigt (Zustand 51), eine andere Probe zu der Meßstation transportiert werden soll (Zustand 40) und eine dritte Probe von der Meßstation zur Küvettenvorlage (Zustand 61) transportiert werden soll. Welcher Schritt soll zuerst mit dem Manipulator ausgeführt werden? Aus diesem Grund existiert eine Prioritätsliste. Die Prioritätsliste (Statusprioritätsliste) sieht in vereinfachter Weise wie folgt aus:

Prioritätsliste

61 51	
...	
34	
08 06 05 04 ...01.	

Die erste Reihe enthält den Zustand mit höchster Priorität. Wenn mehr als zwei Zustände in derselben Reihe sind, hat der erste Zustand Priorität über den zweiten usw. Die letzte Reihe enthält die Gruppe mit Zuständen geringster Priorität.

Ein Abtast-Programm (loop) tastet diese Prioritätsliste ab und stimmt sie mit den zu diesem Moment für alle Tests in der Warteliste vorhandenen Zustandswerten ab. Die Warteliste reserviert nicht nur einen Platz zur Probenbearbeitung, sondern gibt auch zu jedem Moment für jede Probe den aktuellen Zustandswert wieder. Falls das Abtast-Programm einen Test mit der Zustands-Nummer 61 findet, wird der Manipulator den Schritt ausführen, der mit dieser Nummer verbunden ist,

d. h. eine Küvette aus dem Photometer entfernen und vorzugsweise in der Küvettenvorlage auf dem vorgesehenen Platz absetzen und dabei gleich wieder eine Küvette aus der Küvettenvorlage mit Zustandswert 40 ins Photometer bringen (rationelle Kopplung von Zuständen). Hat keine der Proben Zustand 61 oder 51, springt das Programm zum Zustand nächster Priorität und checkt alle Zustände in der Warteliste auf diesen Wert, usw. Falls es nichts mit höherer Priorität zu tun gibt und genügend Platz in der Warteliste vorhanden ist, beginnt der Manipulator eine neue Probe zu bearbeiten. In dieser Weise wird verfahren bis alle gewünschten Tests abgeschlossen sind.

Patentansprüche

1. Vorrichtung (2) zur photometrischen Analyse von flüssigen Proben mit folgenden Subkomponenten:

- mindestens eine Probenvorlage (20) zur Aufnahme einer Vielzahl von Probenbehältern;
- eine Identifizierungseinrichtung (1) zum automatischen Identifizieren der Probenbehälter;
- mindestens eine Reagenzenvorlage (24a, b, c) zur Aufnahme mehrerer Reagenzienbehälter;
- mindestens eine Waschstation (120a, b) für eine Pipettiereinrichtung (42);
- mindestens eine auswechselbare Küvettenvorlage (50a, b) zur Aufnahme einer Vielzahl von Küvetten;
- eine Meßstation (60) mit mindestens zwei Küvettenschächten (230) zur möglichst simultanen Vermessung von einer entsprechenden Anzahl von flüssigen Proben in Küvetten;
- ein in drei Dimensionen gesteuerter positionierbarer Manipulator (40) zum automatisch gesteuerten Greifen, Bewegen, Füllen und Absetzen von Küvetten, wobei der Manipulator
- eine Greifeinrichtung (41) zum Eingreifen einer Küvette und
- eine Pipettiereinrichtung (42) zum Übertragen von Probenflüssigkeit aus einem der Probenbehälter in eine oder mehrere der Küvetten und zum Übertragen mindestens eines Reagenzes aus einem der Reagenzienbehälter in eine oder mehrere der Küvetten aufweist;

wobei die Subkomponenten derart relativ zueinander in der Vorrichtung angebracht und ausgebildet sind, daß von einem programmierbaren Rechner aus die gesamte Vorrichtung, der Analysenvorgang sowie die Speicherung bzw. Ausgabe der photometrischen Daten dergestalt automatisch gesteuert werden,

- daß der Manipulator (40) zu dem jeweiligen Probenbehälter sowie zu dem jeweiligen Reagenzienbehälter bewegt wird,
- daß mittels der Pipettiereinrichtung (42) Probenmaterial bzw. Reagenz(en) aus dem betreffenden Behälter aufgenommen wird,
- daß der Manipulator (40) zu der Küvettenvorlage (50a, b) bewegt wird und dort Probenmaterial in eine bestimmte Küvette in bestimmten Mengen abgibt,
- daß der Manipulator (40) zu einer bestimmten Küvette bewegt wird und dort Rea-

genz(ien) in einer bestimmten Menge abgibt,
 — daß der Manipulator (40) zu der Küvettenvorlage (50a, b) bewegt wird und dort eine bestimmte Probenmaterial enthaltende Küvette ergreift,
 — daß der Manipulator (40) mit einer ergriffenen Küvette zu der Meßstation (60) bewegt wird und dort die Küvette in einen Küvetten-
 schacht (230) einbringt,
 — daß die Probe der eingebrochenen Küvette 10 vermessens und das Meßergebnis angezeigt und/oder ausgedruckt und/oder gespeichert wird, und
 — daß der Manipulator (40) zu der Meßstation (60) gebracht wird, die vermessene Küvette 15 ergreift, der Manipulator mit der ergriffenen Küvette zu einer Abgabeposition gebracht wird, in der die Küvette abgegeben wird.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest zwei Probenvorlagen (20) 20 zur Aufnahme von Probenbehältern zur Ermöglichung eines Tandem-Betriebes nebeneinander und/oder daß zumindest zwei Reagenzienvorlagen (24) zur Aufnahme von Reagenzienbehältern in der Vorrichtung angeordnet sind.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Identifizierungseinrichtung (1) eine Vorrichtung umfaßt, die eine an den Probenbehältern angeordnete Markierung erkennt.

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Probenbehälter eine Codespur tragen, die mittels einer optischen Lesevorrichtung abtastbar ist.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, 35 dadurch gekennzeichnet, daß die Probenvorlage (20) und/oder die Reagenzienvorlage (24) und/oder die Küvettenvorlage (50a, b) und/oder die Küvetten-
 schäfte der Meßstation (230) auf eine bestimmte Temperatur thermostatisierbar sind, insbesondere mittels eines geschlossenen Systems von zirkulierender Flüssigkeit oder mittels elektrischer Heizelemente (vorzugsweise Peltierelementen).

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, 45 dadurch gekennzeichnet, daß zwei Küvettenvorlagen (50a, b) mit jeweils Schubladen (52) zur Aufnahme eines Tablett (51) von Küvetten nebeneinander angeordnet sind und unabhängig voneinander bestückt werden können.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, 50 dadurch gekennzeichnet, daß die Meßstation (60) 5—10 unabhängige Küvetten-
 schäfte (230) zur Vermessung von 5—10 Proben in Küvetten nebeneinander hat.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, 55 dadurch gekennzeichnet, daß die Meßstation (60) zumindest ein Mehrkanal-Photometer aufweist, insbesondere ein solches, bei dem die photometrische Messung auf einer bichromatischen Messung beruht, vorzugsweise ein solches für bichromatische Messung, wo Licht der Wellenlängen 548 nm und 405 nm verwendet wird.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Greifeinrichtung (41) eine durch eine Verschiebung eines Stöbels 60 (126) betätigbare Greifzange aufweist.

10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Greif- bzw. Ab-

setzungsfunktion der Greifeinrichtung (41) durch einen Hubmagneten (123) bestimmt wird.

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Küvetten an einer Seite einen ausgebildeten Vorsprung zum Einhaken der Greifzange aufweisen.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1—11, dadurch gekennzeichnet, daß die Pipettiereinrichtung (42) mittels einer geregelten Heizvorrichtung (134) heizbar ist.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß an der Pipettiereinrichtung (42) ein Sensor (132) zur Messung der Kapazitätsänderung in dem Probenbehälter und/oder dem Reagenzienbehälter angeordnet ist.

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß Probenmaterial aus einem bestimmten Probenbehälter der Probenvorlage (20) entnommen wird und in eine bestimmte Küvette in der Küvettenvorlage (50) überführt wird, dort in einem vorbestimmten Verhältnis verdünnt wird und ein oder mehrere Aliquots der verdünnten Probe dann in eine oder mehrere Küvetten überführt wird bzw. werden.

15. Vorrichtung zum Greifen von Gegenständen (41), gekennzeichnet durch

1) eine Greifzange, die
 a) mindestens zwei relativ zueinander zwischen einer offenen und einer geschlossenen Stellung bewegbare Greifer (130),

b) ein zum Öffnen der Greifer (130) zwecks Absetzens eines vorher aufgenommenen Gegenstandes vorgesehenes Betätigungs-
 element (126) aufweist, das derart relativ zu den Greifern (130) beweglich ausgebildet und in der Vorrichtung (41) angeordnet ist, daß bei dessen Relativbewegung die Greifer (130) in ihre geöffnete Position gebracht werden können,

2) einen Antrieb zum Bewegen der Greifzange (Zangenverschiebung), gegebenenfalls mit aufgenommenem Gegenstand,

3) ein Steuerteil (123a), das derart zwischen einer neutralen Position und einer Öffnungsposition bewegbar in der Vorrichtung (41) angeordnet ist, daß das Steuerteil (123a) in der Öffnungsstellung derart mit dem Betätigungs-
 element (126) in Eingriff steht, daß das Betätigungs-
 element (126) bei der Bewegung der Greifzange die Greifer (130) in ihre geöffnete Position bringt.

16. Vorrichtung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Steuerteil (123a) in der Öffnungsstellung während der Zangenverschiebung eine Relativbewegung zwischen den Greifern und dem Betätigungs-
 element (126) bewirkt, wodurch die Greifer (130) in ihre geöffnete Position gebracht werden und dadurch einen ergriffenen Gegenstand freisetzen.

17. Vorrichtung nach den Ansprüchen 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Steuerteil (123a) in der Öffnungsstellung eine Relativbewegung des Betätigungs-
 elements (126) entgegengesetzt zur Zangenverschiebung bewirkt, wodurch die Greifer (130) in ihre geöffnete Position gebracht werden.

18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Betätigungs-
 element (126) aufgrund der durch die Zangenver-
 schiebung erfolgenden Relativbewegung, die Grei-

fer (130) quer zu der Richtung dieser Relativbewegung öffnet.

19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 18, gekennzeichnet durch einen Schließer (129), der das Betätigungslement, nachdem dieses das Öffnen der Greifer (130) bewirkt hat, bei der rückkehrenden Zangenverschiebung zurückstellt, insbesondere indem der Schließer (129) so mit dem Betätigungslement (126) in Eingriff gelangt, daß das Betätigungslement (126) entgegengesetzt zur rückkehrenden Zangenverschiebung relativ verschoben wird, so daß die Greifer in ihre Schließstellung zurückkehren können.

20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Greifer (130) an dem Bereich, in dem sie mit den aufzunehmenden Gegenständen in Eingriff gelangen, so ausgebildet sind, daß die Greifer zwecks des Aufnehmens eines Gegenstandes bei der Zangenverschiebung geöffnet werden, indem der aufzunehmende Gegenstand die Greifer (130) auseinanderdrückt.

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 20, gekennzeichnet durch eine Vorspannungseinrichtung, insbesondere eine Feder, zum Schließen der Greifer (130).

22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß der Antrieb einen Exzenter (121) zur Erzeugung der Zangenverschiebung aufweist.

23. Vorrichtung nach Anspruch 22, gekennzeichnet durch eine Schubstange (124) zur Umsetzung der Drehbewegung des Exzenter (121) auf die Vorrichtung.

24. Vorrichtung nach den Ansprüchen 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, daß eine Drehbewegung des Exzenter (121) um 360° jeweils einen Arbeitszyklus zum Ergreifen bzw. einen Arbeitszyklus zum Wiederabsetzen eines Gegenstandes bewirkt.

25. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 24, gekennzeichnet durch über Positionssensoren durch einen Mikroprozessor (119) erfolgende Steuerung der Bewegung der Greifzange.

26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 25, gekennzeichnet durch einen (Elektro)magneten (123) zur Betätigung des Steuerteils (123a).

27. Vorrichtung nach Anspruch 25 und 26, dadurch gekennzeichnet, daß der Elektromagnet über den Mikroprozessor gesteuert wird.

28. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 27, gekennzeichnet durch eine geradlinige Führung der Greifzange.

29. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Greifzange (in drei Ebenen) drei-dimensional positioniert werden kann, der Antrieb zusätzlich einen x/y-Kranzschlitzen aufweist, mit dem die Greifzange über verschiedene Arbeitspositionen angeordnet werden kann.

30. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 bis 29, gekennzeichnet durch eine Positioniereinrichtung, insbesondere einen Würfel (131), die (bzw. der) elastisch an eine aufzugreifende Küvette ange drückt wird, um ein Weiterwandern der Greifer entlang der Küvette zu verhindern.

31. Verfahren zur Analyse von flüssigen Proben in Küvetten in einer Vorrichtung zur automatischen Analyse von flüssigen Proben, gekennzeichnet durch folgende automatisch durch einen Rechner gesteuerte Schritte:

1) Zuteilung eines definierten Platzes in einer Küvettenvorlage (50a, 50b) für die in einer Küvette vorhandene Probe derart, daß sich die Küvette mit darin befindlicher Probe an dem definierten Platz befindet,

2) gegebenenfalls Verdünnen der Probe, durch Hinzufügen von Verdünnungsmittel, Erzeugen eines ersten Istwert-Signals, das der zugesetzten Verdünnungsmittel-Menge entspricht und Erzeugen eines ersten Sollwert-Signals, das der gewünschten Verdünnungsmittel-Menge entspricht, Vergleichen dieser Ist- und Sollwerte und Beenden des Verdünnens bei Erreichen einer gegebenen Annäherung dieser Ist- und Sollwerte, gegebenenfalls Umfüllen eines oder mehrerer Aliquots der verdünnten Probe in eine oder mehrere Küvetten,

3) gegebenenfalls Abwarten einer Vorwärmzeit unter Erwärmen der Küvette und Probe, Erzeugen eines zweiten Istwert-Signals, das der verstrichenen Vorwärmzeit entspricht, und Erzeugen eines zweiten Sollwert-Signals, das der gewünschten Vorwärmzeit entspricht, Vergleichen dieser Ist- und Sollwerte und Beenden des Vorwärmens bei Erreichen einer gegebenen Annäherung dieser Ist- und Sollwerte.

4) gegebenenfalls Hinzufügen von einem oder mehreren Zwischenreagenz(ien) und Abwarten einer oder mehrerer Inkubationszeit(en),

5) Verbringen der Küvette zu einer Meßstation

6) Hinzufügen eines Start-Reagenz zu der Probe

7) Durchführung der Messung

8) Entfernen der Küvette aus der Meßstation.

32. Verfahren nach Anspruch 31, gekennzeichnet durch die Erzeugung einer zeitlichen Folge von Arbeitssignalen, die definieren welche Probe behandelt wird und welchen Schritten die jeweilige Probe unterzogen wird und entsprechende Durchführung der Bearbeitung der Proben einschließlich der Bewegung der Küvette als solcher von Station zu Station.

33. Verfahren nach Anspruch 31 oder 32, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Proben unmittelbar aufeinanderfolgend durch den gleichen Arbeitsvorgang bearbeitet werden.

34. Verfahren nach einem der Ansprüche 31 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß jeweils zuerst solche Proben automatisch abgearbeitet werden, deren Inkubationszeit gegebenenfalls unter Berücksichtigung einer vorgegebenen Toleranz am Ablauen ist.

35. Verfahren nach einem der Ansprüche 31 bis 34, dadurch gekennzeichnet, daß die aktuelle Bearbeitung einer Probe unterbrochen wird, wenn eine kritische Phase in der Bearbeitung einer anderen Probe erreicht ist, insbesondere wenn die Inkubationszeit der anderen Probe kritisch ist und am Ablauen ist.

36. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß die unterbrochene Bearbeitung anschließend fortgeführt wird.

37. Verfahren nach einem der Ansprüche 31 bis 36, dadurch gekennzeichnet, daß bei gegebenenfalls automatisch festgestellter fehlerhafter Probenbearbeitung der Test (gegebenenfalls automatisch)

wiederholt wird.

38. Verfahren nach einem der Ansprüche 31 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß die Probe bereits vor dem Ablauf der Inkubationszeit in die Meßstation verbracht wird und dort die restliche Inkubationszeit durchgeführt wird. 5

39. Verfahren nach einem der Ansprüche 31 bis 38, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere voneinander unabhängige Meßstationen verwendet werden, in die Küvetten zur Durchführung von Analysen verbracht werden. 10

40. Verfahren nach einem der Ansprüche 31 bis 39, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßstation eine photometrische Meßstation ist. 15

41. Verfahren nach einem der Ansprüche 31 bis 40, dadurch gekennzeichnet, daß eine Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 – 14 verwendet wird. 20

42. Verfahren zur Durchführung von Meßverfahren an Proben, bei dem Probenmaterial aus einem Probenbehälter in eine Kuvette übertragen wird, das Probenmaterial einer Verarbeitung unterzogen wird, an dem verarbeiteten Probenmaterial zumindest eine Messung durchgeführt wird und eine entsprechende Meßgröße registriert wird, dadurch gekennzeichnet, 25

daß eine Vielzahl von Probenbehältern mit unterschiedlichen Proben in einer Vorlage zur Verfügung gestellt wird,

daß jede Probe einer Mehrzahl von Meßverfahren unterzogen werden kann und jeder Probe Information zugeordnet ist, welche(s) dieser Meßverfahren durchzuführen sind (ist), 30

daß jedem einzelnen Meßverfahren eine Verfahrensprioritätsinformation zugeordnet ist,

daß die Übertragung von Probenmaterial aus dem jeweiligen Probenbehälter in Küvetten derart nacheinander erfolgt, daß zunächst alle Probenmaterialien für die das Meßverfahren mit höchster Priorität durchgeführt werden soll, danach alle Probenmaterialien für die das Meßverfahren mit zweithöchster Priorität durchgeführt werden soll usw. in die entsprechenden Küvetten übertragen werden, 35

daß jeder Kuvette eine Statusinformation zugeordnet wird, die den Stand des mit ihrem Probenmaterial durchgeföhrten Meßverfahrens sowie den nächsten durchzuführenden Schritt kennzeichnet, 40

daß die Reihenfolge der Bearbeitung der Küvetten aufgrund einer Statusprioritätsliste derart erfolgt, daß Küvetten mit Statusinformationen höherer Statuspriorität vor Küvetten mit Statusinformationen niedrigerer Statuspriorität bearbeitet werden, unabhängig davon, welche Verfahrenspriorität das durchgeföhrte Meßverfahren hat. 45

43. Verfahren nach Anspruch 42, dadurch gekennzeichnet, daß in einem das Verfahren steuernden Rechner 50

a. Probenidentifizierung, Probenbehälterposition in der Vorlage und durchzuführende Verfahren für jeden Probebehälter der Vorlage gespeichert ist (Rackdaten), 60

b. entsprechend den Verfahrensprioritäten der Reihe nach mit der höchsten Verfahrenspriorität beginnend. Information über die Position des zugehörigen Probenbehälters und des betreffenden Verfahrens in einen FIFO-Speicher des Rechners geschrieben wird, wobei die Rackdaten in dem FIFO-Speicher derart ge- 65

speichert werden, daß beim Auslesen des FIFO-Speichers zunächst Informationen über alle Probenbehälterpositionen, bei denen das Verfahren höchster Priorität durchgeführt werden soll, sowie das Verfahren kennzeichnende Information, danach die entsprechenden Informationen zu den jeweils nächst niedrigeren Verfahrensprioritäten gelesen werden, c. daß mit dieser Information aus dem FIFO-Speicher freie Positionen eines Probenbearbeitungs-Steuerspeichers, IDA, derart belegt werden, daß in IDA eine Probenidentifizierung, die Position der Kuvette im System, in der das Probenmaterial angeordnet ist bzw. angeordnet werden soll, und die Statusinformation gespeichert ist,

d. daß eine automatische Prüfung der Statusinformation im IDA erfolgt und das Ergebnis bestimmt, welcher Schritt mit welcher Kuvette als nächstes durchgeführt wird,

e. und daß die entsprechende neue Statusinformation in IDA der entsprechenden Kuvette zugeordnet geschrieben wird.

44. Verfahren nach Anspruch 42 oder 43, dadurch gekennzeichnet,

daß in einem das Verfahren automatisch steuernden Rechner zu jedem der verschiedenen Meßverfahren eine Gruppenzahl (BATCH-Größe) gespeichert ist, und

daß entsprechend der Batch-Größe eine Anzahl von Küvetten als Gruppe dem betreffenden Meßverfahren bzw. einzelnen Schritte davon unterzogen werden.

45. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Durchführung der Bearbeitung der Küvetten aufgrund der Statusprioritätsliste nach Ablauf einer vorgegebenen Zeitspanne, ohne daß die Bearbeitung einen vollen Durchgang durch die Statusprioritätsliste erreicht hat, die Bearbeitung wieder am Beginn der Statusprioritätsliste durchgeführt wird, so daß Küvetten mit gegebenenfalls zwischenzeitlich eingetretener Statusänderung zu höheren Prioritäten bevorzugt abgearbeitet werden.

46. Verfahren nach einem der Ansprüche 43 – 45, dadurch gekennzeichnet, daß die Informationen und die Instruktionen für die einzelnen Schritte der Meßverfahren in Dateien im Speicher eines das Verfahren steuernden Rechners gespeichert wird.

47. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Proben im wesentlichen aus Flüssigkeiten mit menschlichem und/oder tierischen Bestandteilen, insbesondere aus menschlichen Körperflüssigkeiten, vorzugsweise aus Blutplasma bestehen.

48. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren mit einer Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Vorrichtungsansprüche durchgeführt wird.

49. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,

daß die Probenvorlage sowie Küvettenhalteeinrichtungen, die vorzugsweise thermostatisiert sind und eine Vielzahl, vorzugsweise 100 bis 600 Küvetten halten können, derart in einer Vorrichtung angeordnet sind,

daß ein Greifarm und eine Pipette von einem Rech-

ner gesteuert sowohl die Bewegung der Küvetten als auch das Einbringen der Materialien in die Küvetten durchführen, und daß die Bewegung von Pipette und Greifarm durch eine mechanische X/Y/Z-Steuerung erfolgt, wobei vorzugsweise sowohl die Probenbehälter als auch Reagenzien- und Verdünnungsmittelbehälter, als auch die Küvetten, als auch Meßplätze einer Meßvorrichtung für die Küvetten in einer X/Y-Gitterstruktur angeordnet sind. 5

50. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Messung des Probenmaterials mit einem Mehrkanalphotometer, vorzugsweise einem Photometer mit mindestens 5 Kanälen, erfolgt. 10 15

Hierzu 14 Seite(n) Zeichnungen

20

25

30

35

40

45

50

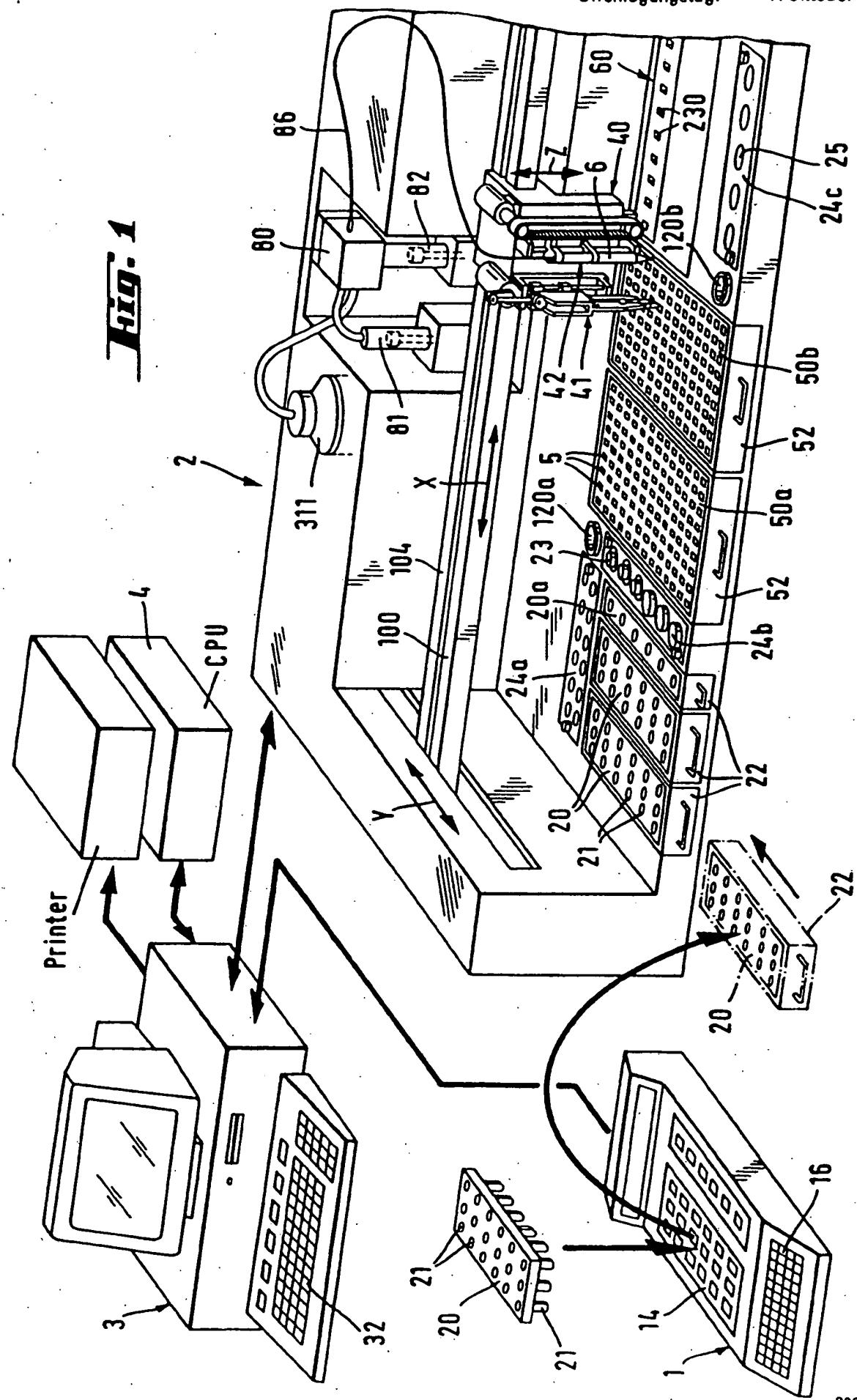
55

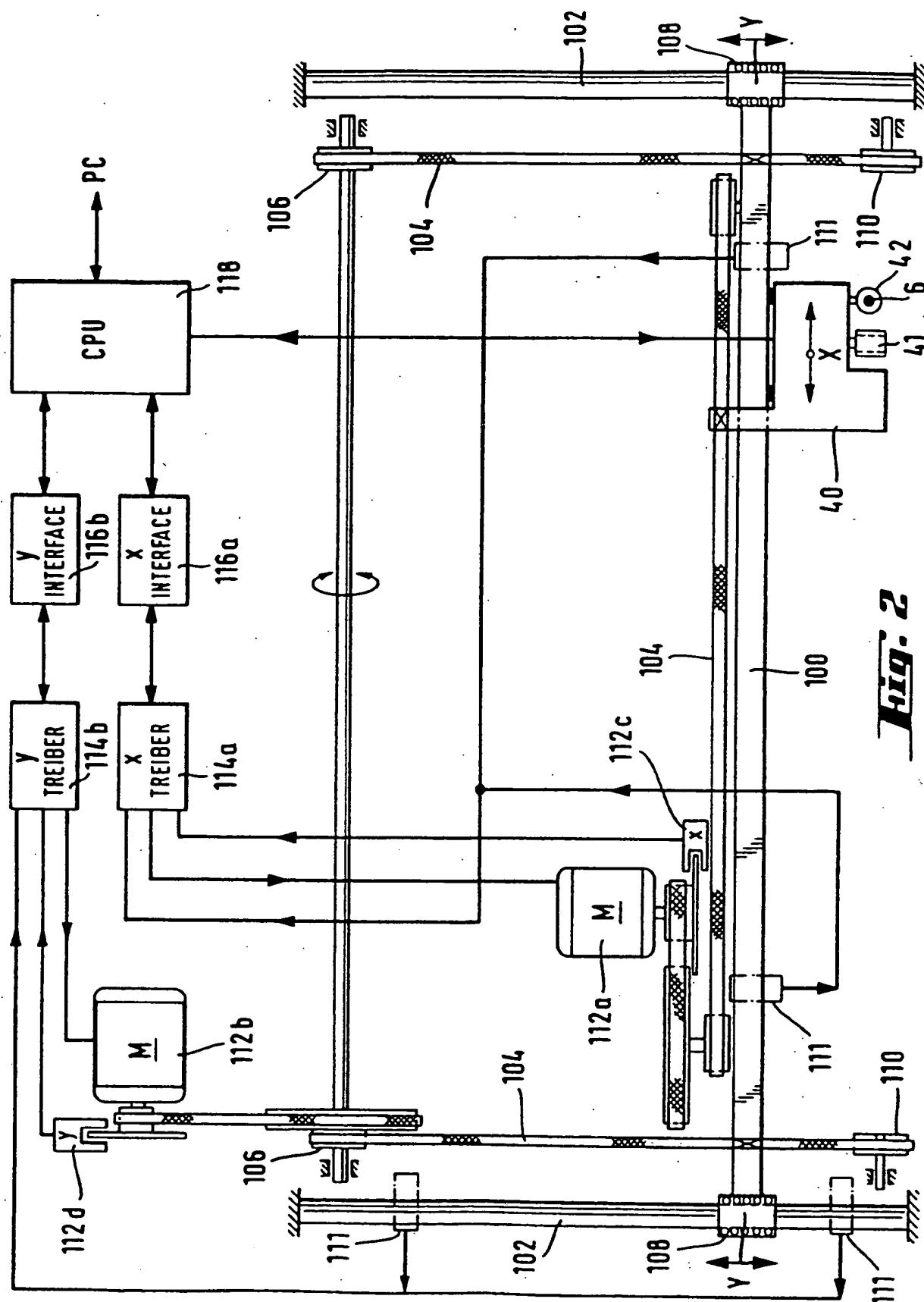
60

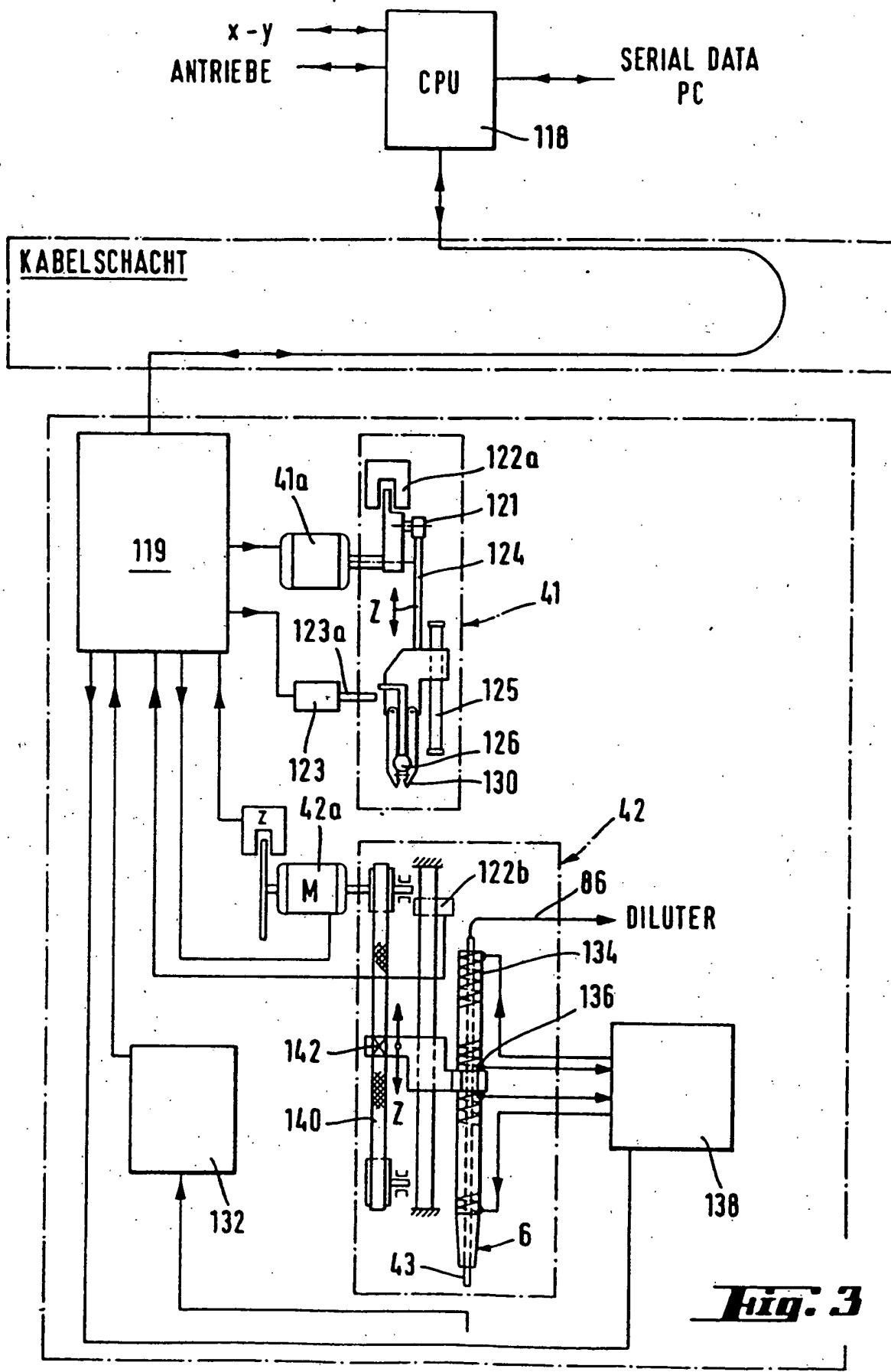
65

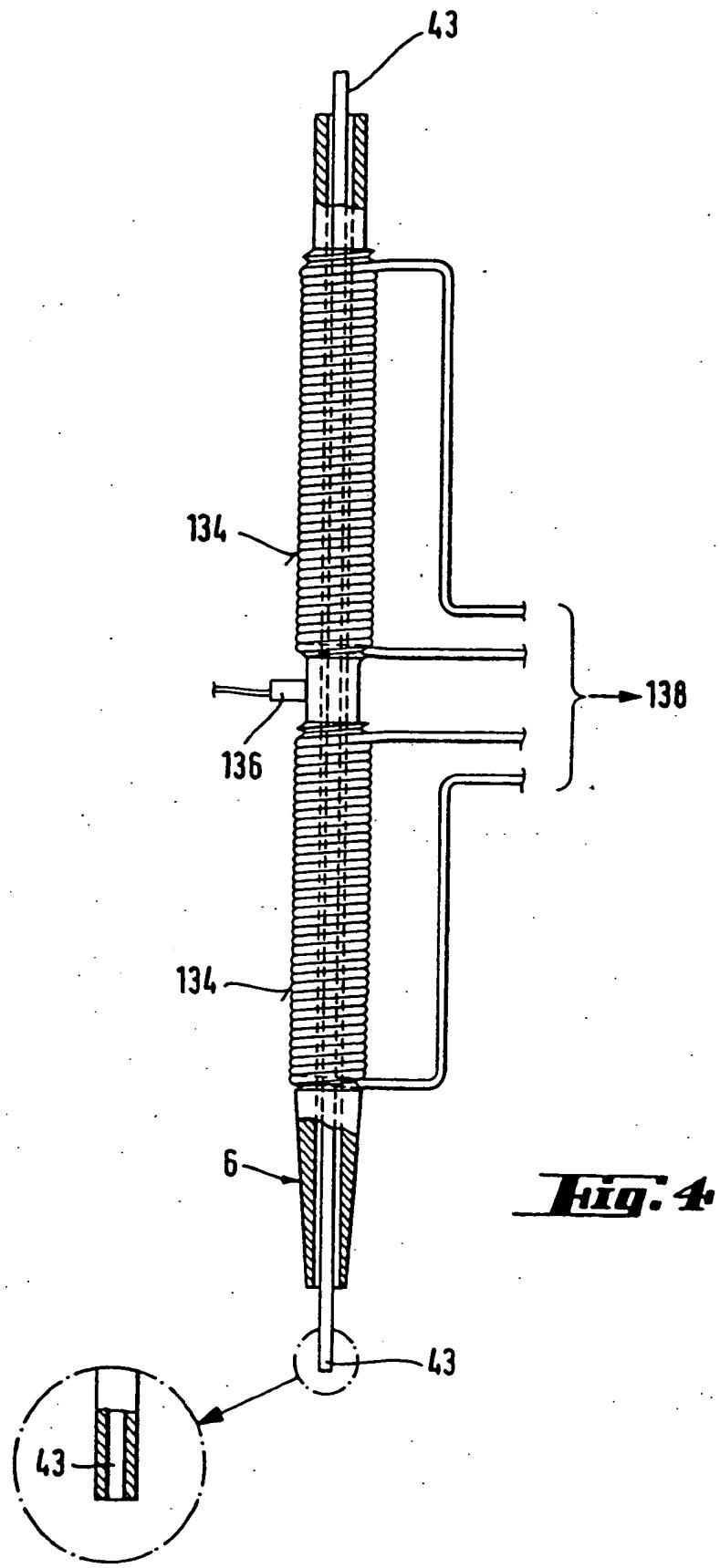
- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)





**Fig. 3**



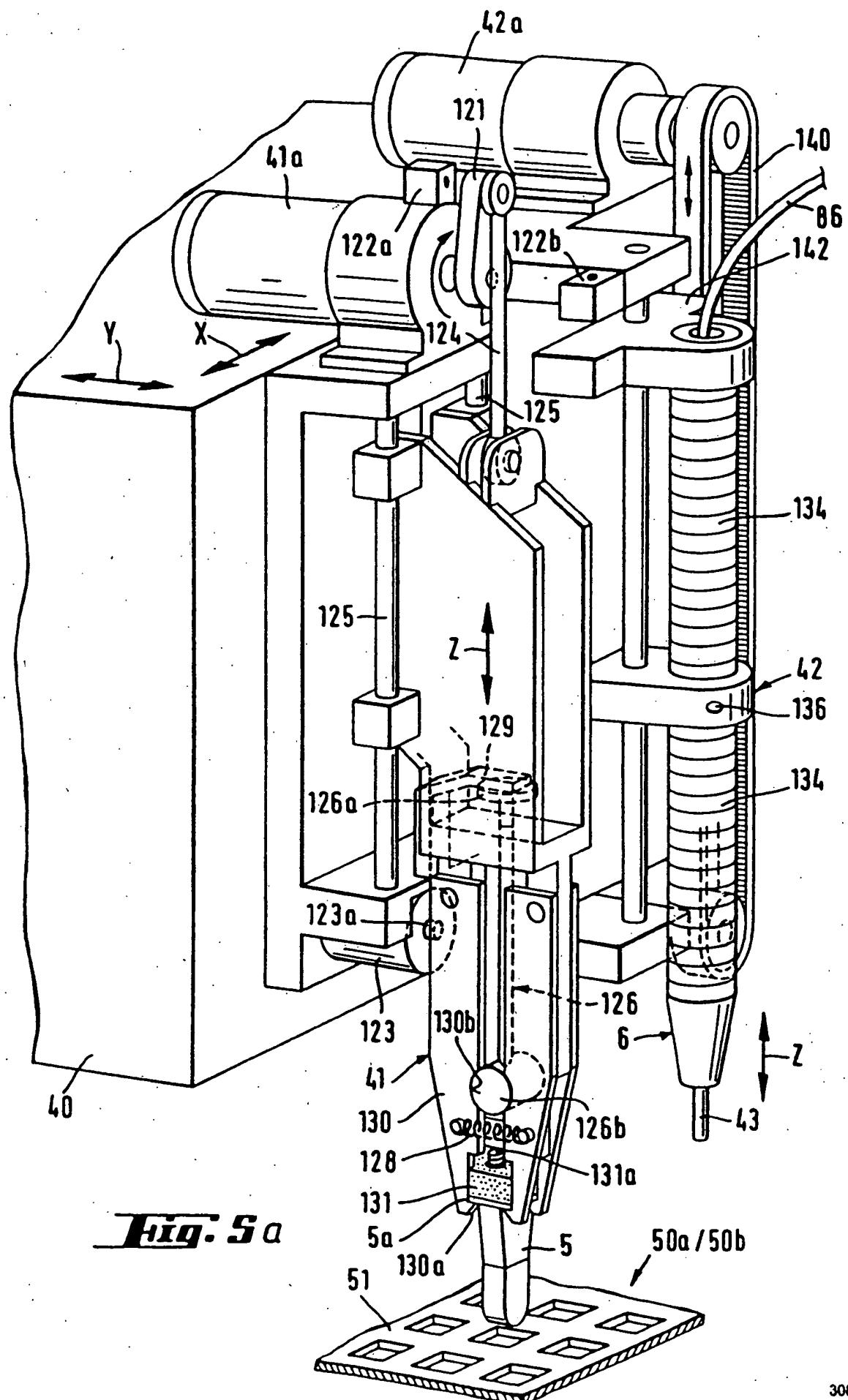
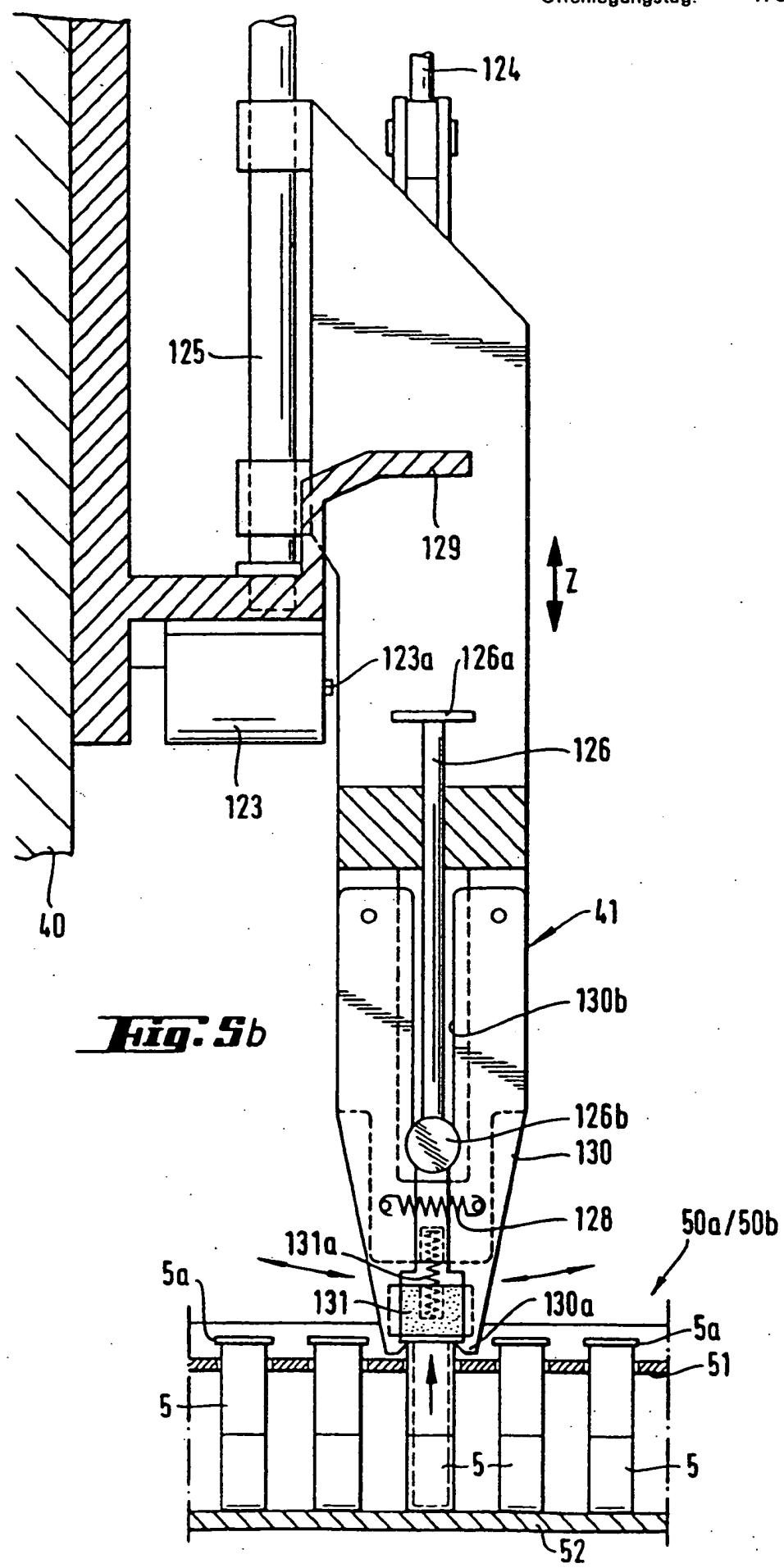
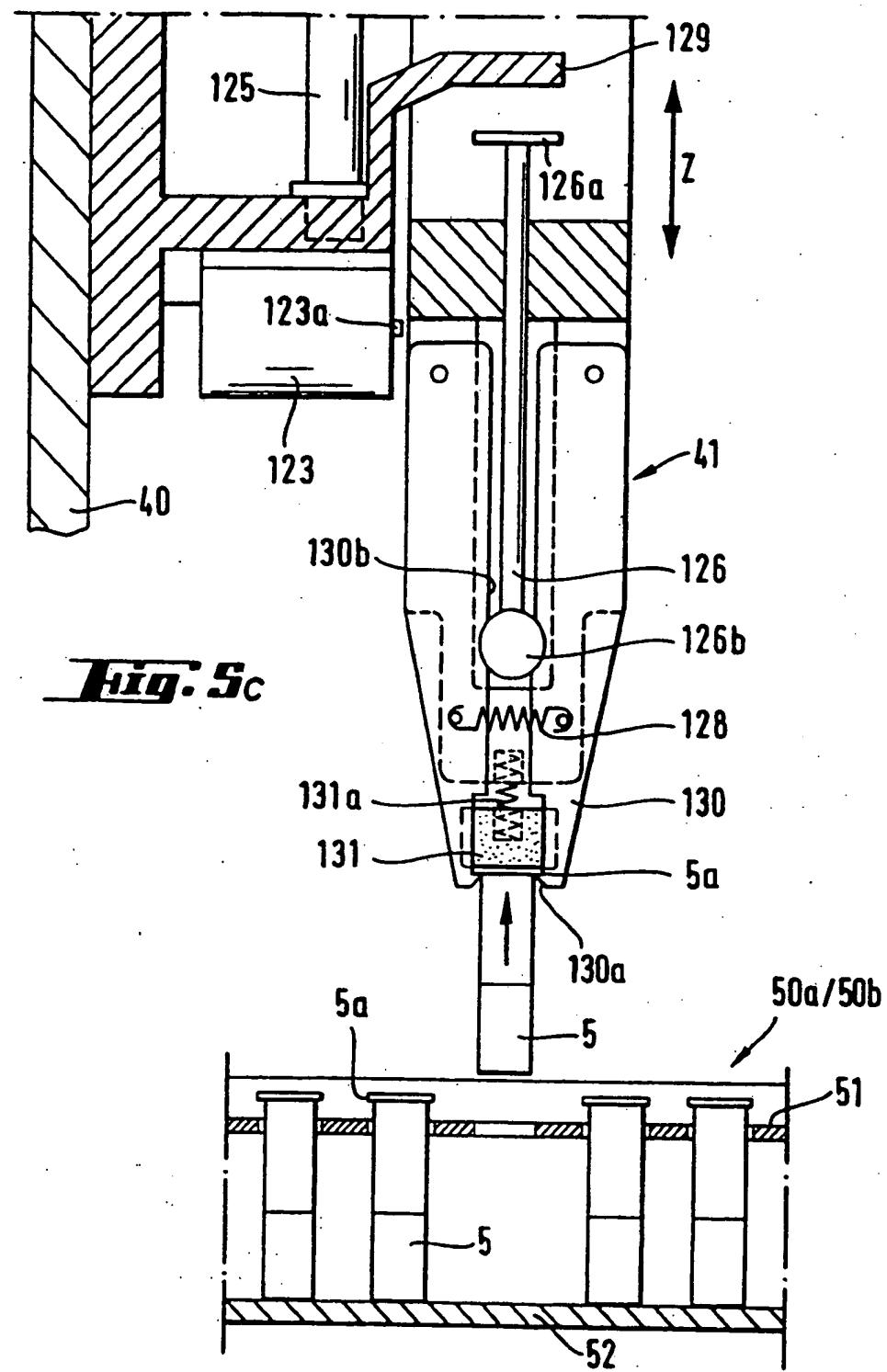
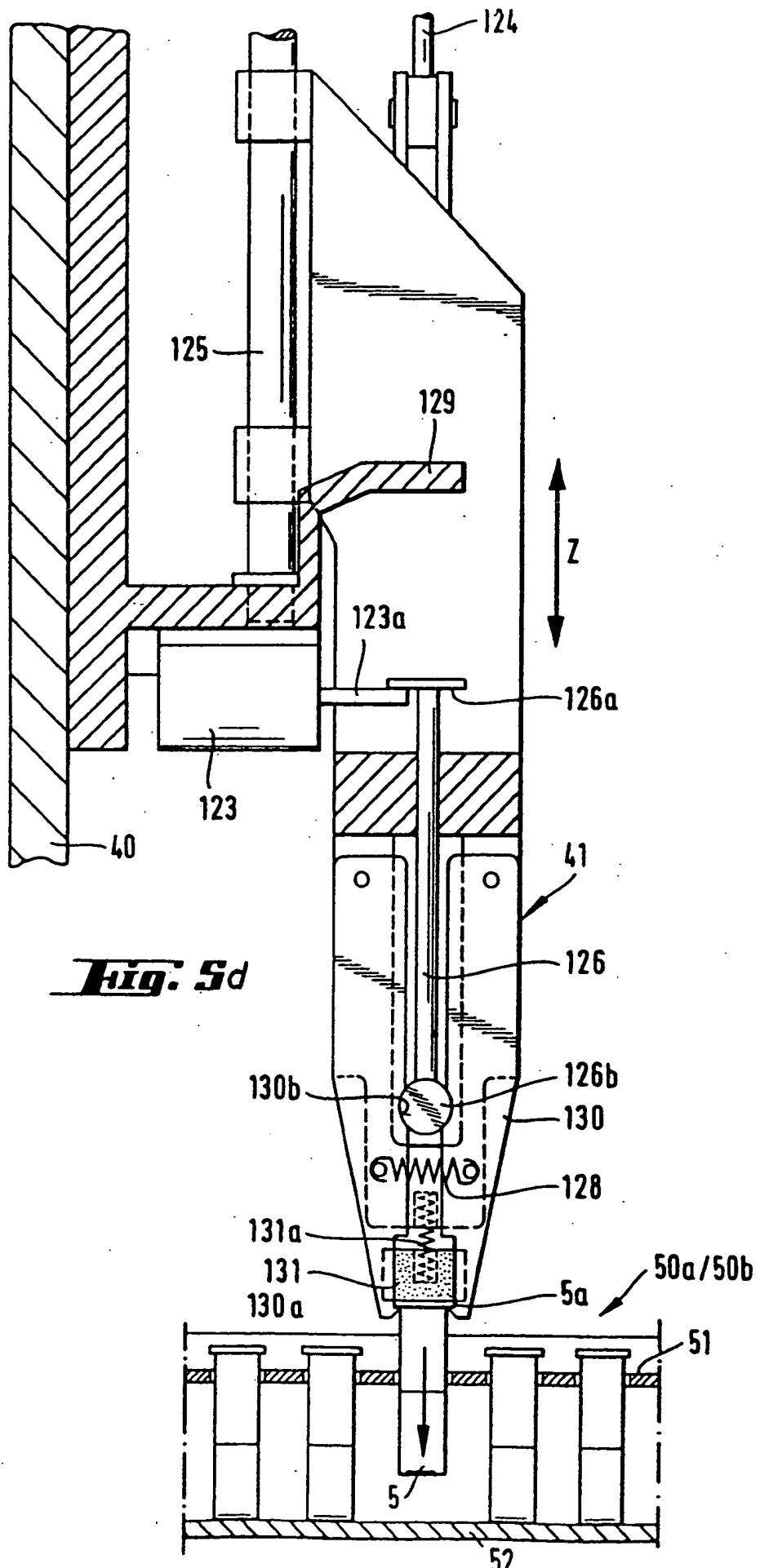
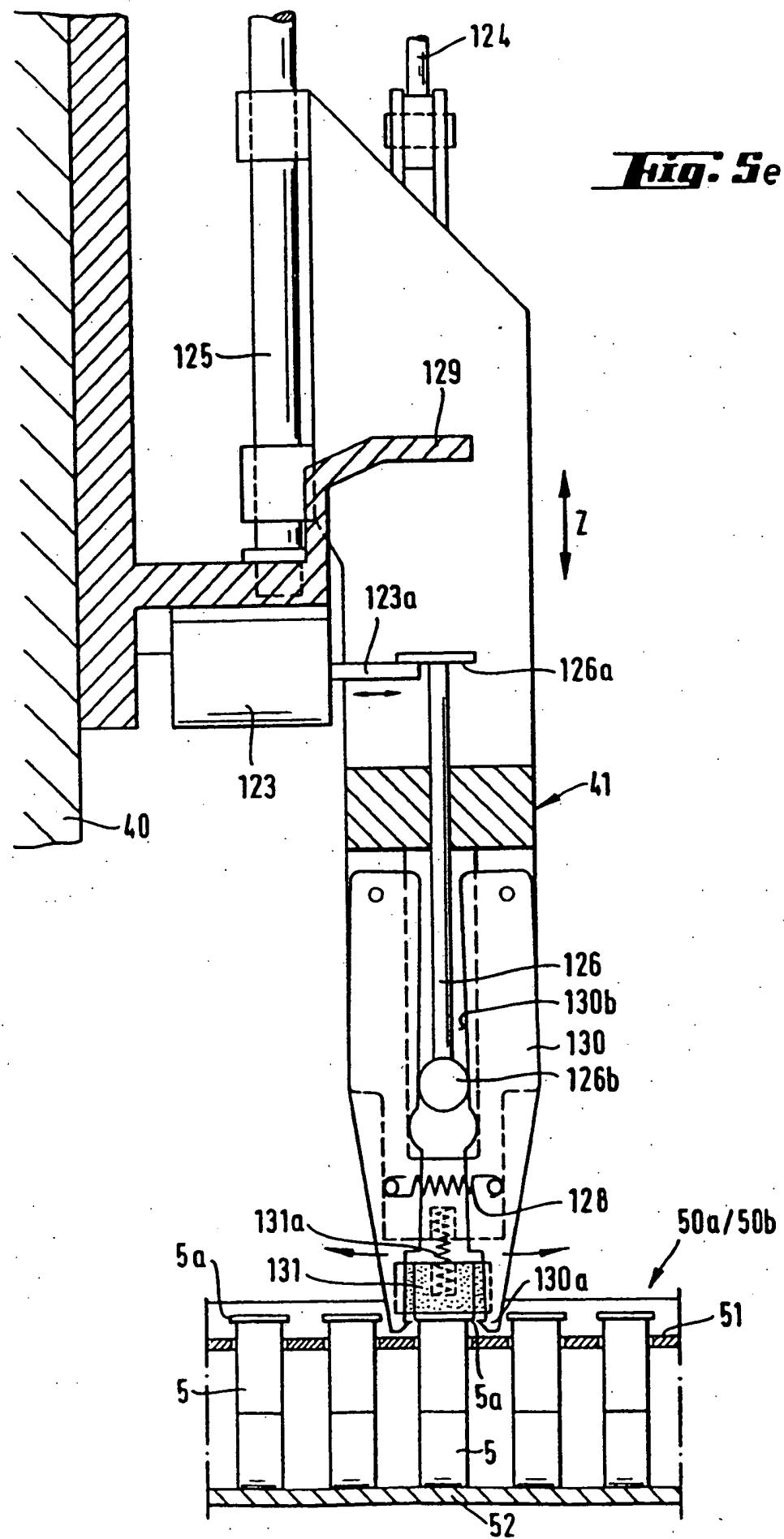


Fig. 5a









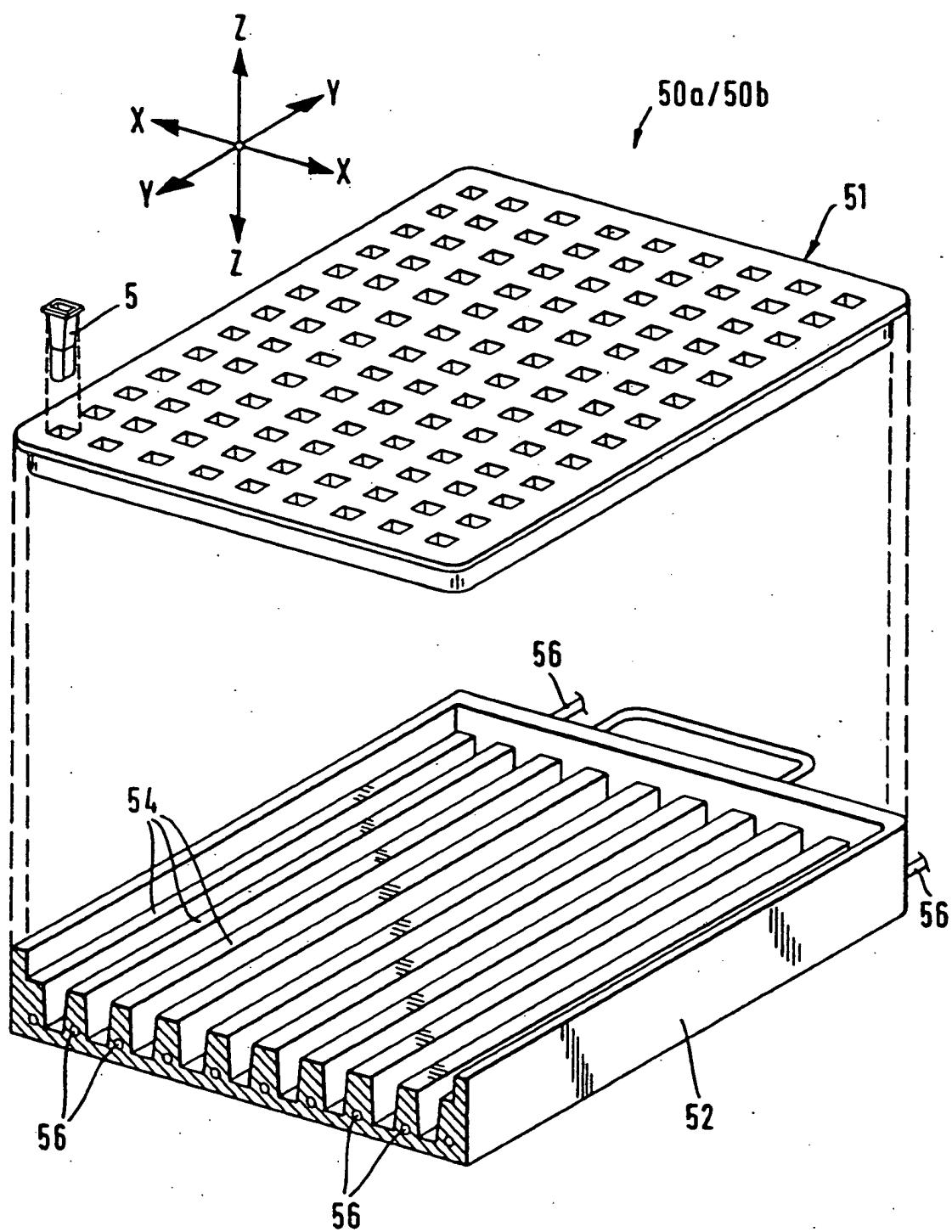


Fig. 6

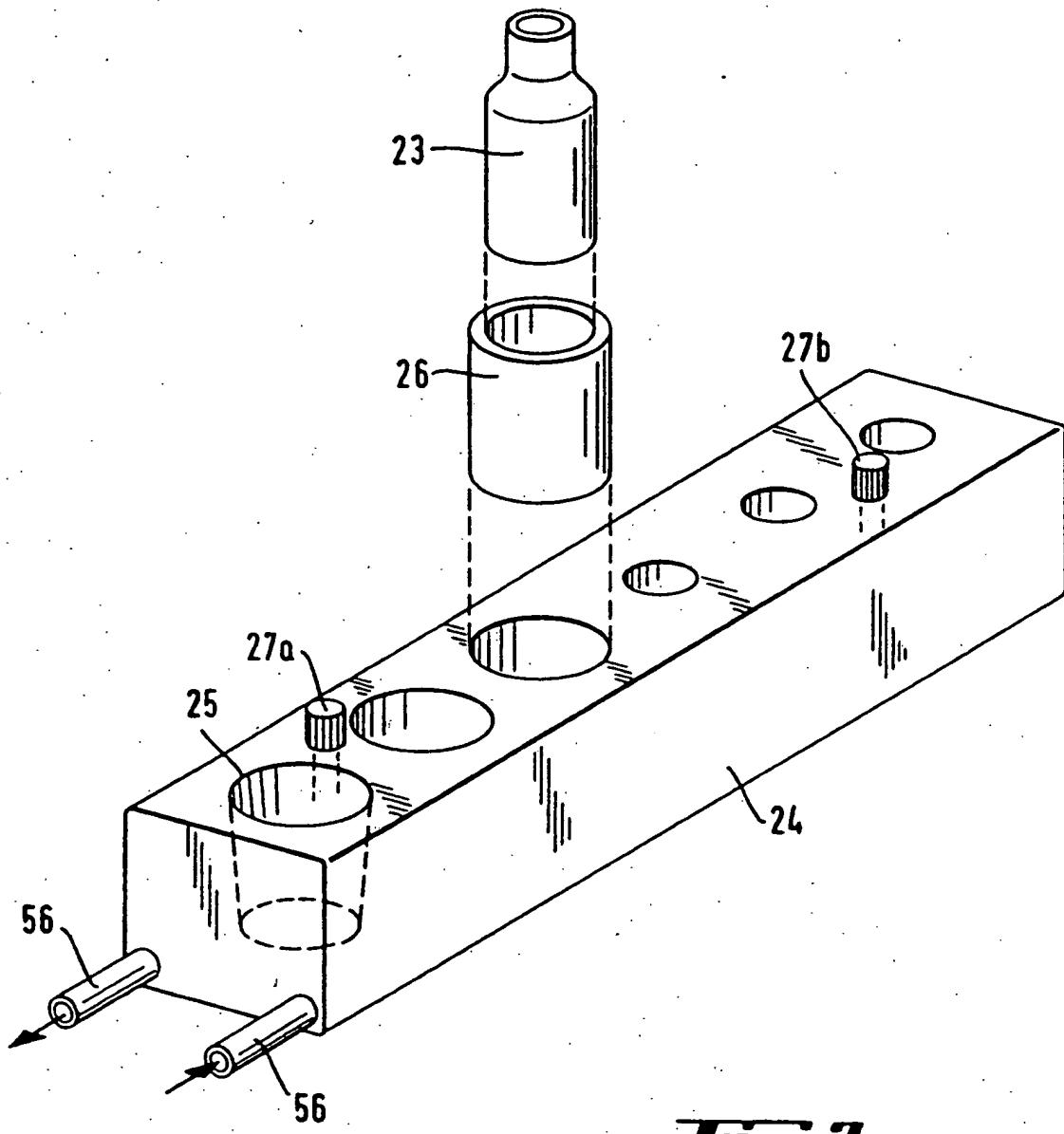
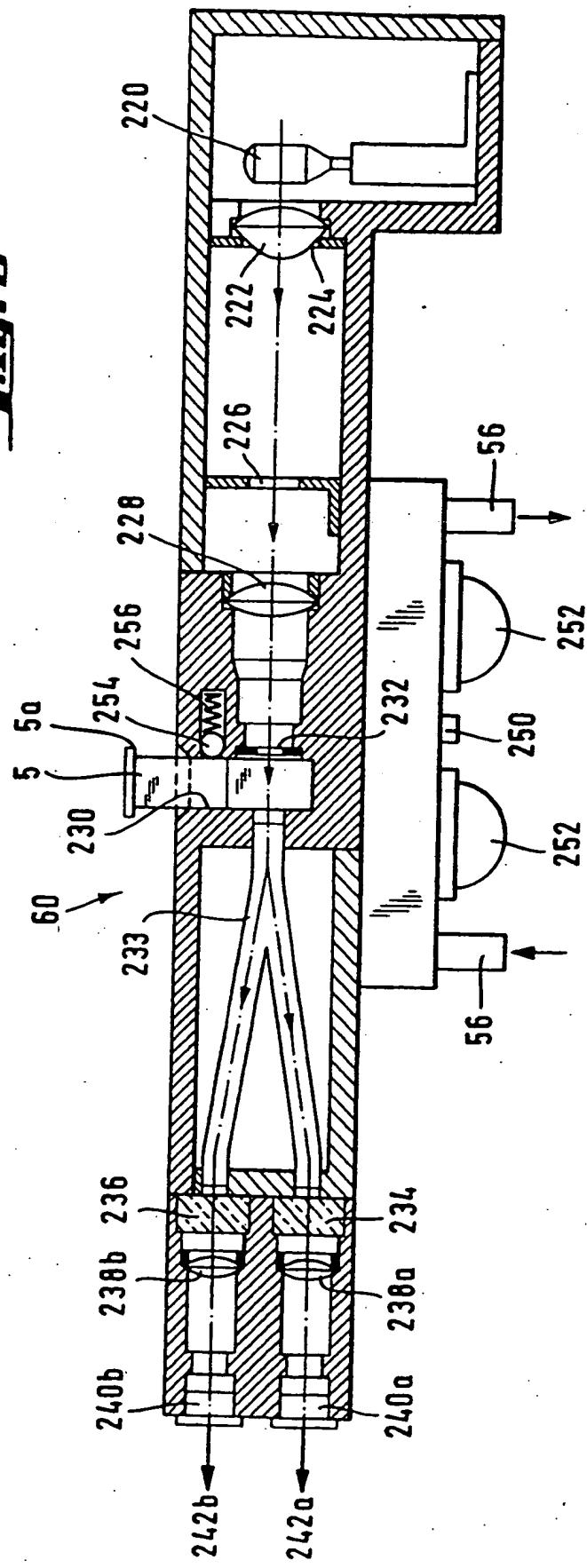
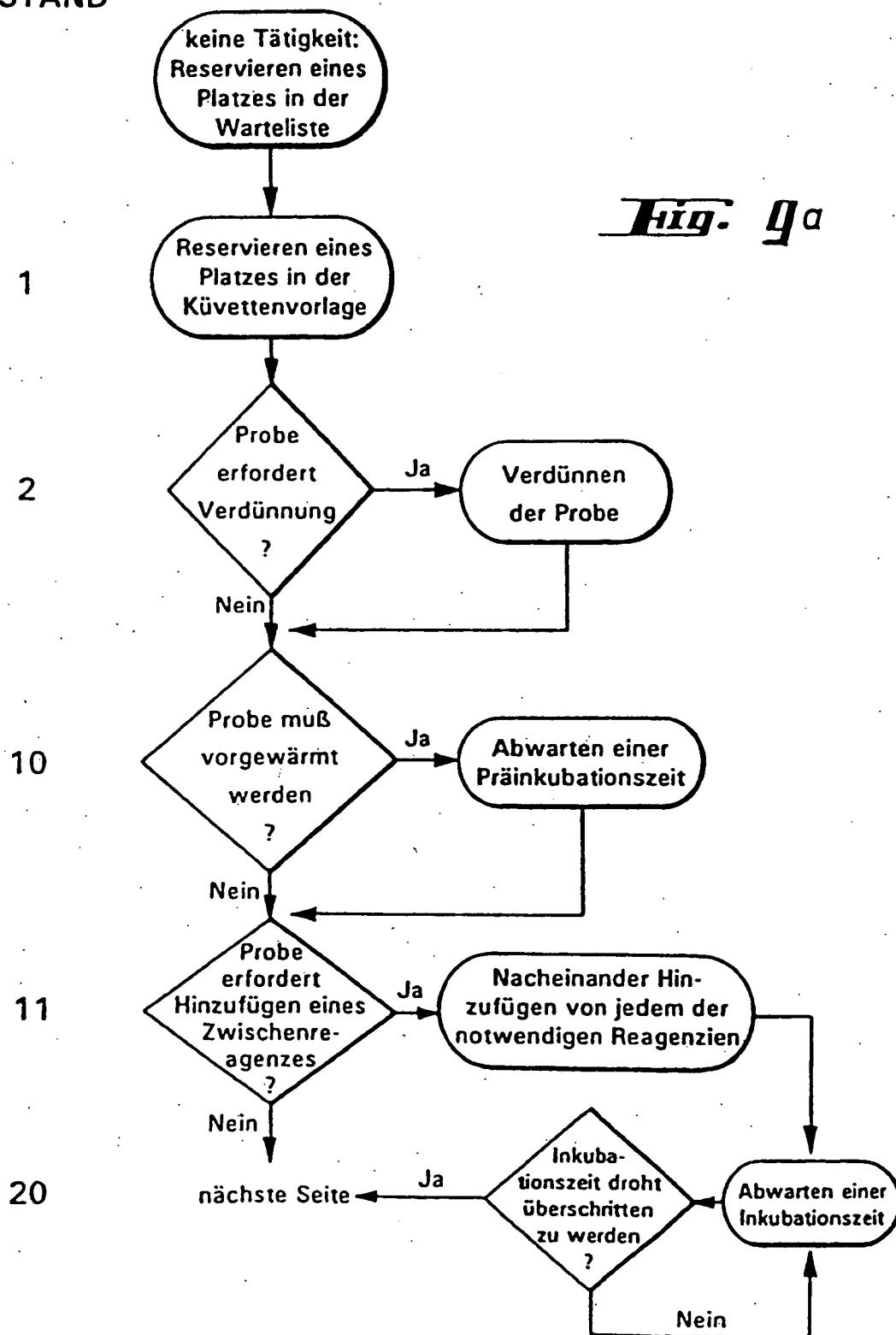


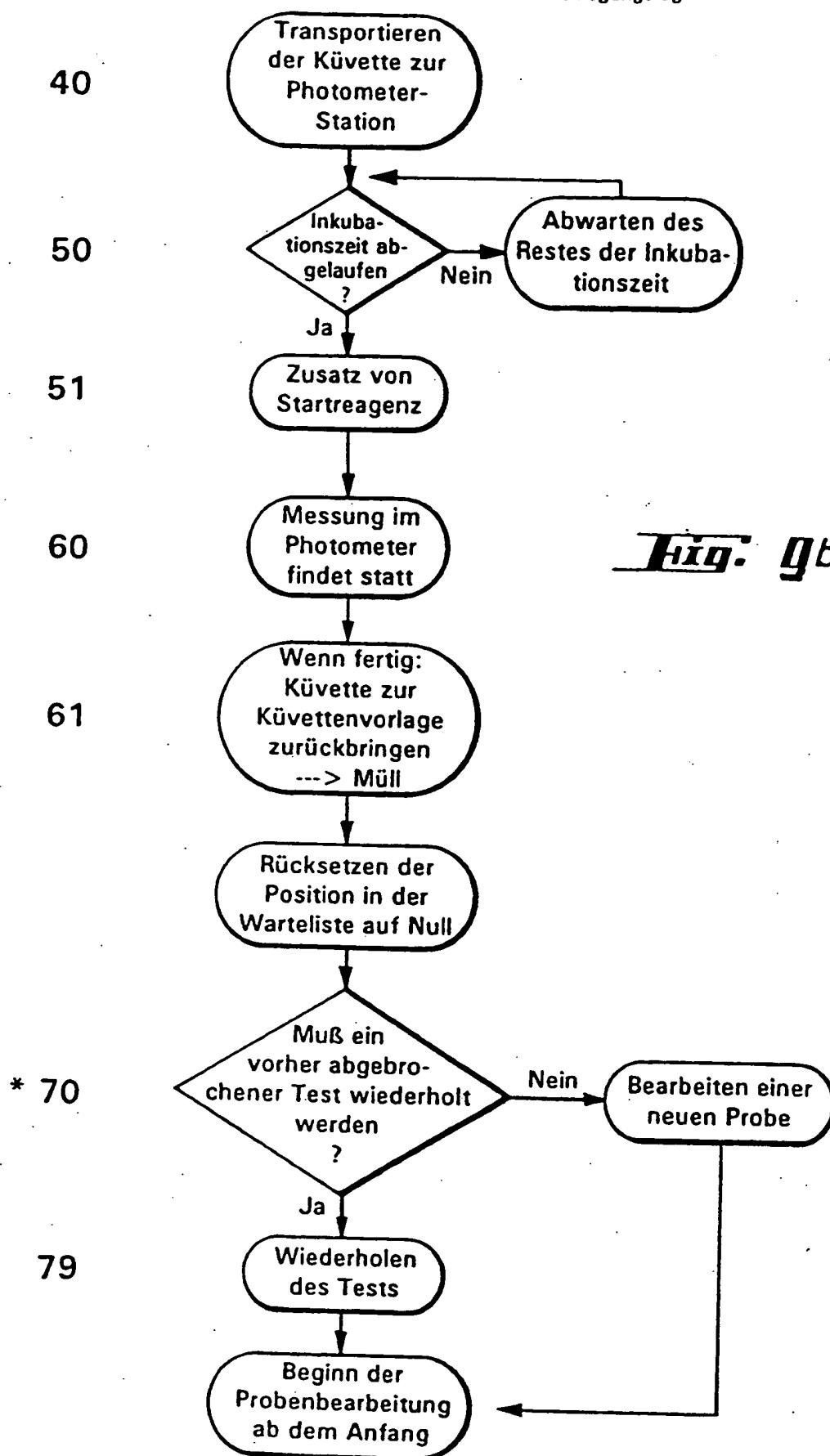
Fig. 2

FIG. 8

ALGORITHMUS ZUR BESTIMMUNG
DES ZUSTANDSWERTES

ZUSTAND





* Jeder vorher abgebrochene Schritt in der Probenbearbeitung läßt den Zustandwert auf 70 springen.